

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2001年8月23日 (23.08.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/60354 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/196, 31/215, A61P 35/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/01090

(22) 国際出願日: 2001年2月15日 (15.02.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2000-36386 2000年2月15日 (15.02.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 帝人株式会社 (TEIJIN LIMITED) [JP/JP]; 〒541-0054 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 土屋直樹 (TSUCHIYA, Naoki) [JP/JP]; 〒191-0065 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内 Tokyo (JP). 竹安 巧 (TAKEYASU, Takumi) [JP/JP]; 〒740-0014 山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社 岩国事業所内 Yamaguchi (JP). 河村 隆 (KAWAMURA, Takashi) [JP/JP]; 〒100-0011 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 帝人株式会社内 Tokyo (JP). 矢守隆夫 (YAMORI, Takao) [JP/JP]; 〒162-0836 東京都新宿区南町34番地2 南町クイーンヒルズ102

Tokyo (JP). 鶴尾 隆 (TSURUO, Takashi) [JP/JP]; 〒156-0051 東京都世田谷区宮坂3丁目36番6号 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 前田純博 (MAEDA, Sumihiro); 〒100-0011 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 帝人株式会社 知的財産センター内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

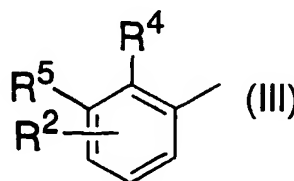
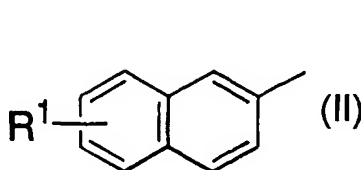
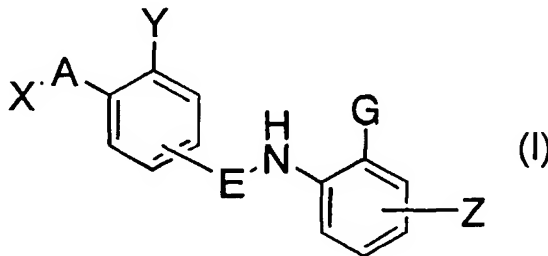
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: CANCER REMEDY COMPRISING ANTHRANILIC ACID DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: アントラニル酸誘導体類を有効成分とする癌治療剤



(57) Abstract: A cancer remedy containing a compound represented by the following formula (I) as the active ingredient. In the formula (I), X represents a group represented by either of the following formulae (II) and (III). [R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> each represents hydrogen, hydroxy, trihalomethyl, C<sub>1-12</sub> alkoxy or alkylthio, (substituted) C<sub>7-11</sub> aralkyloxy, or (substituted) C<sub>3-10</sub> alkenyloxy; R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> represents hydrogen, halogeno, C<sub>1-4</sub> alkyl, or C<sub>1-4</sub> alkoxy; A represents -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -SCH<sub>2</sub>-, -C(=O)-, or -CH(OR<sup>6</sup>)-; Y represents hydrogen, halogeno, nitro, nitrile, amino, -COOR<sup>7</sup>, -NHCOR<sup>8</sup>, or -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>; E represents -C(=O)-, -CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>C(=O)-, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)-, or -CH=CHC(=O)-; G represents hydrogen, hydroxy, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -COOR<sup>3</sup>, -CN, or tetrazol-5-yl; and Z represents hydrogen, halogeno, nitro, or methyl.]

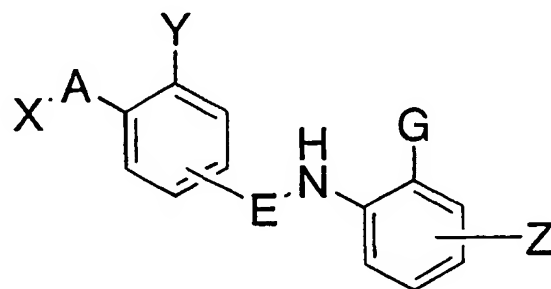
[続葉有]

WO 01/60354 A1

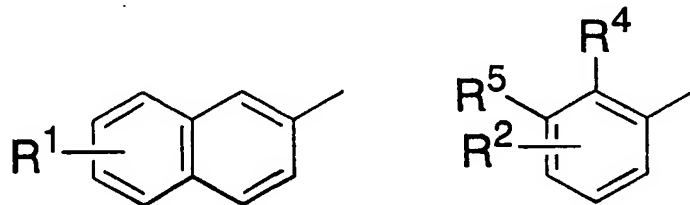


(57) 要約:

下記式で表される化合物を有効成分とする癌治療剤。



ここで、Xは次のいずれかの式で表される基を表す。



(ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ は水素原子、水酸基、トリハロメチル基、 $C_1-C_{12}$ アルコキシ基もしくはアルキルチオ基、(置換) $C_7-C_{11}$ アラルキルオキシ基、(置換) $C_3-C_{10}$ アルケニルオキシ基を、 $R^4$ 、 $R^5$ は水素原子、ハロゲン原子、 $C_1-C_4$ アルキル基、 $C_1-C_4$ アルコキシ基を、Aは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CH(OR^6)-$ を、Yは水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、ニトリル基、アミノ基、 $-COOR^7$ 、 $-NHCOR^8$ 、 $-NH-SO_2R^9$ を、Eは $-C(=O)-$ 、 $-CR^{10}R^{11}C(=O)-$ 、 $-CH_2CH_2C(=O)-$ 、 $-CH=CHC(=O)-$ を、Gは水素原子、水酸基、 $-SO_2NH_2$ 、 $-COOR^3$ 、 $-CN$ 、テトラゾール-5-イル基を、Zは水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、メチル基を表す。)

## 明 細 書

アントラニル酸誘導体類を有効成分とする癌治療剤

## 5 技術分野

本発明はアントラニル酸誘導体またはその医薬上許容される塩を有効成分として含有する癌治療剤に関する。さらに詳しくは、アントラニル酸骨格とベンゼン骨格を有し、さらにベンゼン骨格もしくはナフタレン骨格を有するアントラニル酸誘導体またはその医薬上許容される塩を有効成分として含有する癌治療剤に関する。

## 背景技術

優れた制癌剤の開発には社会からの強い要請があり、強力な細胞毒性を有する新規化合物を創製することは、優れた制癌剤の開発において非常に重要である。一般に化合物の制癌活性と制癌スペクトルはその化学構造に大きく依存している。したがって、新規な構造を有する細胞毒性化合物から、現在実用に供せられている制癌剤より優れた制癌剤が開発される可能性は極めて大きい。

アリール骨格をもつ化合物の細胞毒性作用に基づく制癌活性については、例えば置換フェニルスルホニル誘導体（特開平５－９１７０号公報）、２－アリールキノリノール誘導体（特開平７－３３７４３号公報）、ベンゾイルアセチレン誘導体（特開平７－９７３５０号公報）について知られている。

一方、国際公開ＷＯ９５／３２９４３およびジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー（*J. Med. Chem.*）４０巻、４号 ３９５項－４０７項（１９９７年）には、ナフタレン骨格とアントラニル酸骨格を有し、抗アレルギー活性、IgE抗体産生抑制作用を有する化合物が記載されている。

また国際公開ＷＯ９７／１９９１０にはベンゼン骨格とアントラニル酸骨格を有し、抗アレルギー活性、IgE抗体産生抑制作用を有する化合物が記載されている。

しかしながらこれらのアリール骨格とアントラニル酸骨格を同時に有する化合物群に細胞毒性作用や制癌活性があることは知られていない。

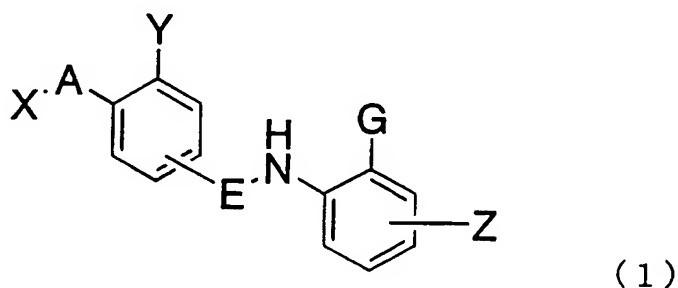
#### 発明の開示

- 5 本発明の目的は、新規な構造の癌治療剤を提供することである。

本願発明者らは、上記の課題のもと、アントラニル酸誘導体に増殖性の高い細胞種に対して細胞毒性作用があることを新たに見出した。また、これがヒト癌細胞に対して強い増殖抑制作用または細胞毒性作用があることを見出した。したがって、これらのアントラニル酸誘導体、その医薬学上許容される塩、またはこれらの医薬学上許容される溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物は、癌治療剤として有用である。

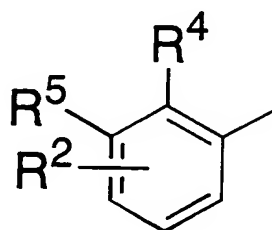
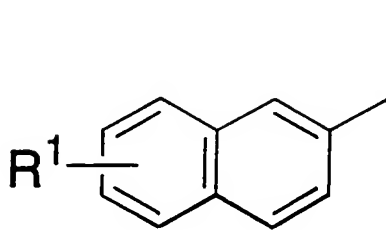
10

すなわち本発明は、下記式（１）



15

{上記式（１）において、Xは下記式（２）－１または式（２）－２より選ばれる基を表し、



20

（上記式（２）－１もしくは式（２）－２において、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれ



それぞれ独立に、水素原子、水酸基、トリハロメチル基、 $C_1-C_{12}$ の鎖状もしくは環状の炭化水素基とオキシ基もしくはチオ基からなるアルコキシ基もしくはアルキルチオ基、アリール基部分がハロゲン原子、メチル基、もしくはメチルオキシ基の1個以上により置換されていてもよい $C_7-C_{11}$ のアラルキルオキシ基、または1個以上のフェニル基で置換されていてもよい $C_3-C_{10}$ のアルケニルオキシ基を表す。 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1-C_4$ のアルキル基、または $C_1-C_4$ のアルコキシ基を表す。)

Aは結合； $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、または $-CH(OR^6)-$ （ここで、 $R^6$ は水素原子または $C_1-C_4$ のアルキル基を表す。）を表し、

Yは水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、ニトリル基、アミノ基、 $-COOR^7$ 、 $-NHCOR^8$ 、 $-NH SO_2 R^9$ （ここで、 $R^7$ は水素原子または $C_1-C_4$ のアルキル基を表し、 $R^8$ および $R^9$ はそれぞれ独立に、 $C_1-C_4$ のアルキル基を表す。）を表し、

Eは結合； $-C(=O)-$ 、 $-CR^{10}R^{11}C(=O)-$ （ここで、 $R^{10}$ および $R^{11}$ はそれぞれ独立に、水素原子またはフッ素原子を表す。）、 $-CH_2CH_2C(=O)-$ 、または $-CH=CHC(=O)-$ を表し、

Gは水素原子、水酸基、 $-SO_2NH_2$ 、 $-COOR^3$ （ここで、 $R^3$ は水素原子または $C_1-C_4$ のアルキル基を表す。）、 $-CN$ 、またはテトラゾール-5-イル基を表し、

Zは水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、またはメチル基を表す。}

で表されるアントラニル酸誘導体またはその医薬上許容される塩を有効成分として含有する癌治療剤を提供する。

また、本発明は上記アントラニル酸誘導体またはその医薬上許容される塩を含有する薬剤を用いた癌の治療方法を提供する。

さらに本発明は、癌治療薬を製造するための上記アントラニル酸誘導体またはその医薬上許容される塩の使用である。

発明を実施するための最良の形態

本発明で用いるアントラニル酸誘導体を表す前記式(1)の中の前記式(2)-1または(2)-2において、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立に、水素原子、水酸基、トリハロメチル基、 $C_1-C_{12}$ の鎖状もしくは環状の炭化水素基とオキシ基もしくはチオ基からなるアルコキシ基もしくはアルキルチオ基、そのアリール基部分がハロゲン原子、メチル基、もしくはメチルオキシ基の1個以上により置換されていてもよい $C_7-C_{11}$ アラルキルオキシ基、または1個以上のフェニル基により置換されていてもよい $C_3-C_{10}$ アルケニルオキシ基を表す。

10  $R^1$ もしくは $R^2$ が、 $C_1-C_{12}$ の鎖状もしくは環状アルキルオキシ基を表す場合、例えばメチルオキシ基、エチルオキシ基、プロピルオキシ基、2-プロピルオキシ基、(1-, または 2-)メチルプロピルオキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、(n-, または tert-)ブチルオキシ基、2-エチルブチルオキシ基、(2-, または 3-)メチルブチルオキシ基、  
15 ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基、デシルオキシ基、ドデシルオキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロプロピルメチルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘキシルメチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロドデシルオキシ基などから選ぶ  
20 ことができる。

また $R^1$ もしくは $R^2$ が $C_1-C_{12}$ の鎖状もしくは環状アルキルチオ基を表す場合、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、2-プロピルチオ基、(1-, または 2-)メチルプロピルチオ基、2, 2-ジメチルプロピルチオ基、(n-, または tert-)ブチルチオ基、2-エチルブ  
25 チルチオ基、(2-, または 3-)メチルブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基、ヘプチルチオ基、オクチルチオ基、デシルチオ基、ドデシルチオ基、シクロプロピルチオ基、シクロプロピルメチルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、シクロヘキシルメチルチオ基、シクロオクチルチオ基、シクロヘプチルチオ基、シクロド

デシルチオ基などから選ぶことができる。

- また、 $R^1$ もしくは $R^2$ が $C_7-C_{12}$ のアラルキルオキシ基を表す場合、このアラルキルオキシ基のアリール基部分はハロゲン原子、メチル基、もしくはメチルオキシ基の1個以上により置換されていてもよく、そのような置換
- 5 基としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、メチルオキシ基などが挙げられる。したがって、 $R^1$ により表されるアラルキルオキシ基としては、例えばベンジルオキシ基、(2-、3-、または4-)クロロベンジルオキシ基、(2-、3-、または4-)メトキシベンジルオキシ基、(2-、3-、または4-)メチルベンジルオキシ基、( $\alpha$ -、または $\beta$ -)
- 10 フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、2-フェニル-2-プロピルオキシ基、2-フェニル-1-シクロヘキシルオキシ基、(1-フェニルシクロプロピル)メチルオキシ基、(1-フェニルシクロペンチル)メチルオキシ基、(1-、または2-)ナフチルメチルオキシ基などから選ぶことができる。
- 15 さらに、 $R^1$ もしくは $R^2$ は $C_3-C_{10}$ のアルケニルオキシ基でもよい。この場合のアルケニルオキシ基としては、例えばアリルオキシ基、メタリルオキシ基、クロチルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、4-ペンテニルオキシ基、5-ヘキセニルオキシ基、7-オクテニルオキシ基、ゲラニルオキシ基、シンナミルオキシ基、2-シクロヘキセニルオキシ基、(3-シクロヘキセ
- 20 ニル)メチルオキシ基、1, 4-ペンタジエン-3-イルオキシ基などから選ぶことができる。

また、 $R^1$ および $R^2$ は水素原子、水酸基、あるいはトリハロメチル基でもよい。トリハロメチル基を表す場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子などが挙げられる。

- 25 以上挙げた $R^1$ もしくは $R^2$ により表される原子または基のなかで、好ましいものとしては水素原子、水酸基、メチルオキシ基、エチルオキシ基、プロピルオキシ基、2-プロピルオキシ基、(1-、または2-)メチルプロピルオキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、(n-、またはtert-)
- ブチルオキシ基、2-エチルブチルオキシ基、(2-、または3-)メ

チルブチルオキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基、デシルオキシ基、ドデシルオキシ基、シクロプロピルメチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘキシルメチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基、シクロヘプチル  
5 オキシ基、シクロドデシルオキシ基、メチルチオ基、エチルチオ基、イソプロピルチオ基、*t*-ブチルチオ基、3-ペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、シクロオクチルチオ基、ベンジルオキシ基、4-クロロベンジルオキシ基、4-メチルベンジルオキシ基、( $\alpha$ -、または $\beta$ -)フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、(1-、または2-)ナフチルメチ  
10 ルオキシ基、アリルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、4-ペンテニルオキシ基、5-ヘキセニルオキシ基、7-オクテニルオキシ基、トリフルオロメチル基などを挙げることができる。

これらのなかでも $R^1$ もしくは $R^2$ 基が水素原子、水酸基、 $C_1-C_{12}$ の鎖状もしくは環状の飽和炭化水素からなるアルキルオキシ基、または $C_7-C_{12}$ のアラルキルオキシ基であるものが特に好ましい。さらに好ましくは水  
15 素原子、例えばシクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロドデカニルオキシ基等の $C_5-C_{12}$ の環状飽和アルコキシ基、または $C_3-C_8$ の分岐鎖状の飽和アルコキシ基である。特に好ましくは酸素原子の隣接炭素から分岐を生じているアルキルオキシ基、例えばイソプロピルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、  
20 またはベンジルオキシ基である。

前記式(2)-1または(2)-2において、 $R^1$ および $R^2$ はナフタレン環上ないしベンゼン環上の任意の位置で置換していてもよいが、好ましくは $R^1$ がナフタレン環上のAが結合している環から数えて6位(Aは2位に  
25 置換している)ないし $R^2$ がベンゼン環上のAの結合から数えて4位に位置しているものである。

前記式(2)-2において、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1-C_4$ のアルキル基、 $C_1-C_4$ のアルコキシ基を表す。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子などが挙げられ、

$C_1-C_4$ のアルキル基としてはメチル基、エチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基などが挙げられる。さらに $C_1-C_4$ のアルコキシ基としては、メチルオキシ基、エチルオキシ基、イソプロピルオキシ基、*t*-ブチルオキシ基などが挙げられる。その中でも $R^4$ もしくは $R^5$ として好ましくは水素原子、塩素原子、メチル基、メチルオキシ基である。その中でも水素原子が好ましい。なお、 $R^4$ はベンゼン環上の2位、 $R^5$ はベンゼン環上の3位に置換されている。

前記式(1)において、Aは結合； $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、または $-CH(OR^6)-$ （ここで、 $R^6$ は水素原子もしくは $C_1-C_4$ のアルキル基を表す。）を表す。かかる $C_1-C_4$ のアルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*tert*-ブチル基等が挙げられる。 $R^6$ として好ましくは水素原子もしくはメチル基である。また、Aとしてより好ましくは結合； $-O-$ 、または $-S-$ である。

また、前記式(1)において、Yは水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、ニトリル基、アミノ基、 $-COOR^7$ （ここで、 $R^7$ は水素原子もしくは $C_1-C_4$ のアルキル基を表す。）、 $-NHCOR^8$ 、または $-NHOSO_2R^9$ （ここで、 $R^8$ および $R^9$ はそれぞれ独立に、 $C_1-C_4$ のアルキル基を表す。）を表す。Yがハロゲン原子を表す場合、ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられ、その中でも塩素原子が好ましい。Yが $-COOR^7$ を表す場合、 $R^7$ は水素原子または $C_1-C_4$ のアルキル基を表し、例えば水素原子、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、2-プロピル基、*n*-ブチル基、*tert*-ブチル基が挙げられる。好ましい $-COOR^7$ としては、 $-COOH$ もしくは $-COOCH_3$ が挙げられる。Yが $-NHCOR^8$ もしくは $-NHOSO_2R^9$ を表す場合、 $R^8$ もしくは $R^9$ は $C_1-C_4$ のアルキル基を表す。例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、2-プロピル基、*n*-ブチル基、*tert*-ブチル基が挙げられる。Yが $-NHCOR^8$ もしくは $-NHOSO_2R^9$ である場合、好ましくは $-NHCOCH_3$ もしくは $-NHOSO_2CH_3$ である。

以上挙げたYの中でも、特に好ましくは水素原子、塩素原子、ニトロ基、ニトリル基である。

さらに、前記式(1)において、Eは結合； $-C(=O)-$ 、 $-CR^{10}$   
 $R^{11}C(=O)-$ (ここで、 $R^{10}$ および $R^{11}$ はそれぞれ独立に、水素原子  
5 もしくはフッ素原子を表す。)、 $-CH_2CH_2C(=O)-$ 、または $-CH=CHC(=O)-$ を表す。これらのなかでも、Eは結合； $-C(=O)-$   
もしくは $-CH_2C(=O)-$ であることが好ましく、より好ましくは結合； $-CH_2C(=O)-$ である。

また、前記式(1)において、Gは水素原子、水酸基、 $-SO_2NH_2$ 、  
10  $-COOR^3$ (ここで、 $R^3$ は水素原子または $C_1-C_4$ のアルキル基を表す)、 $-CN$ 、またはテトラゾール-5-イル基を表す。Gが $-COOR^3$   
を表す場合、 $R^3$ により表されるアルキル基としては、メチル基、エチル基、  
(n-, iso-)プロピル基、(n-, iso-, tert-)ブチル基等が挙げられる。かかるGとしては、 $-COOR^3$ ( $R^3$ は水素原子もしくは $C_1-C_4$   
15 のアルキル基を表す)またはテトラゾール-5-イル基が好ましく、特に $R^3$ が水素原子、メチル基、またはエチル基であるものが好ましい。Gとして  
さらに好ましくは $-COOH$ 、テトラゾール-5-イル基である。

さらに、前記式(1)において、Zは水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、  
またはメチル基を表す。ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素  
20 原子が挙げられる。Zとしては水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基  
であることが好ましく、特に水素原子が好ましい。

前記式(1)により表されるアントラニル酸誘導体において、 $R^1$ および  
 $R^2$ が水素原子、 $C_1-C_{12}$ アルコキシ基、または $C_7-C_{12}$ アラルキルオ  
キシ基を表し、Aが結合； $-O-$ を表し、Eが結合； $-C(=O)-$ または  
25  $-CH_2C(=O)-$ を表すものが特に好ましい。このような化合物は増殖  
性の強い細胞に対し、特に高い細胞毒性作用を示す。

また、前記式(1)により表されるアントラニル酸誘導体において、 $R^1$   
および $R^2$ が水素原子、 $C_5-C_{12}$ 環状アルキル基、 $C_3-C_8$ 分岐鎖状アル  
キル基、またはベンジル基を表し、Aが結合； $-O-$ を表し、Eが結合； $-C$

$\text{H}_2\text{C}(\text{=O})-$ を表し、Gが $-\text{COOH}$ もしくはテトラゾール-5-イル基を表すものも好ましい。このような化合物は、さらに強い細胞毒性作用を示す。

前記式(1)において、Zがハロゲン原子またはメチル基を表す場合、この置換基は、それが結合しているベンゼン環の、G基に関して4位または5位に位置していることが好ましい。このような4位または5位に位置するZ基は、代謝による前記式(1)で表される化合物の不活性化を阻止し、薬効を持続させるという利点がある。

前記式(1)において、Yが $-\text{COOH}$ 基である場合、あるいはGが $-\text{COOH}$ 基またはテトラゾール-5-イル基である場合(これらは同時であってもどちらか片方だけであってもよい。)、このカルボン酸基等は、必要によりその医薬学的に許容される非毒性塩に変換されていてもよい。このような塩における無毒性塩形成カチオンとしては、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ のようなアルカリ金属イオン； $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ のようなアルカリ土類金属イオン； $\text{Al}^{3+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$ のような他の無毒性等価金属イオン；アンモニア；トリエチルアミン、エチレンジアミン、プロパンジアミン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピリジン、リシン(Lysine)、コリン、エタノールアミン、N,N-ジメチルエタノールアミン、4-ヒドロキシピペリジン、グルコサミン、N-メチルグルカミンのような有機塩基が挙げられる。これらの塩形成カチオンの中でも、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、ならびにリシン、コリン、N,N-ジメチルエタノールアミン、N-メチルグルカミンなどの有機塩基を用いることが好ましい。

前記式(1)のアントラニル酸誘導体またはその無毒性塩は、それらの医薬学上許容される溶媒和物を形成していてもよい。このような溶媒和物を形成する溶媒は水、メタノール、エタノール、(n-、およびiso-)プロピルアルコール、(n-およびtert-)ブタノール、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、クロロホルム、酢酸エチル、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ベンゼン、トルエン、DMF、およびDMSO等から選ぶことができる。これら溶媒の中でも、特に水、メタノール、エ

タノール、（n-、および iso-）プロピルアルコール、またはアセトニトリルを用いることが好ましい。

本発明の癌治療剤は、これまで述べてきたアントラニル酸誘導体、その医薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分とするものであるが、

5 必要により製薬学的に許容される担体を加えてもよい。

前記式（1）で表されるアントラニル誘導体の好適な具体例を次表に示す。なおこれらの化合物構造式中に不斉炭素を有するときは（例えば化合物番号 44）そのすべての光学異性体を含み、炭素-炭素二重結合を有するときは（例えば化合物番号 120）その両方の幾何異性体を含む。また、表中の

10 「tet」はテトラゾール-5-イル基を表す。



化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E 置換	G	Z	位置
1	ナフタレン	H-	-	-	-	0	H	CO	4位	COOMe	H	-
2	ナフタレン	H-	-	-	-	0	H	CO	4位	COOEt	H	-
3	ナフタレン	H-	-	-	-	0	H	CO	4位	COO <sup>t</sup> Bu	H	-
4	ナフタレン	H-	-	-	-	0	H	CO	4位	COOH	H	-
5	ナフタレン	H-	-	-	-	0	H	CO	4位	H	H	-
6	ナフタレン	H-	-	-	-	0	H	CO	4位	OH	H	-
7	ナフタレン	H-	-	-	-	0	H	CO	4位	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	-
8	ナフタレン	H-	-	-	-	0	H	CO	4位	CN	H	-
9	ナフタレン	H-	-	-	-	0	H	CO	4位	tet	H	-

化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E 置換	G	Z	位置
10	ナフタレン	H-	-	-	-	0	H	CO	3位	COOMe	H	-
11	ナフタレン	H-	-	-	-	0	H	CO	3位	COOH	H	-
12	ナフタレン	H-	-	-	-	0	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOMe	H	-
13	ナフタレン	H-	-	-	-	0	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOEt	H	-
14	ナフタレン	H-	-	-	-	0	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOH	H	-
15	ナフタレン	H-	-	-	-	0	NH <sub>2</sub>	CO	4位	COOMe	H	-
16	ナフタレン	H-	-	-	-	0	NH <sub>2</sub>	CO	4位	COOH	H	-
17	ナフタレン	H-	-	-	-	0	COOMe	CO	4位	COOMe	H	-
18	ナフタレン	H-	-	-	-	0	COOH	CO	4位	COOH	H	-

化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E 置換	G	Z	位置
19	ナフタレン	H-	-	-	-	O	H	CO	4位	COOMe	Me	3位
20	ナフタレン	H-	-	-	-	O	H	CO	4位	COOH	Me	3位
21	ナフタレン	H-	-	-	-	S	H	CO	4位	COOMe	H	-
22	ナフタレン	H-	-	-	-	S	H	CO	4位	COOH	H	-
23	ナフタレン	H-	-	-	-	S	H	CO	4位	CN	H	-
24	ナフタレン	H-	-	-	-	S	H	CO	4位	tet	H	-
25	ナフタレン	H-	-	-	-	S	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOMe	H	-
26	ナフタレン	H-	-	-	-	S	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOH	H	-
27	ナフタレン	H-	-	-	-	CH <sub>2</sub>	H	CO	4位	COOMe	H	-

化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E 置換	G	Z	位置
28	ナフタレン	H-	-	-	-	CH <sub>2</sub>	H	CO	4位	COOEt	H	-
29	ナフタレン	H-	-	-	-	CH <sub>2</sub>	H	CO	4位	COOH	H	-
30	ナフタレン	H-	-	-	-	CH <sub>2</sub>	H	CO	4位	H	H	-
31	ナフタレン	H-	-	-	-	CH <sub>2</sub>	H	CO	4位	OH	H	-
32	ナフタレン	H-	-	-	-	CH <sub>2</sub>	H	CO	4位	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	-
33	ナフタレン	H-	-	-	-	CH <sub>2</sub>	H	CO	4位	tet	H	-
34	ナフタレン	H-	-	-	-	CH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOMe	H	-
35	ナフタレン	H-	-	-	-	CH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOH	H	-
36	ナフタレン	H-	-	-	-	OCH <sub>2</sub>	H	CO	4位	COOMe	H	-

化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E 置換	G	Z	位置
37	ナフタレン	H-	-	-	-	OCH <sub>2</sub>	H	CO	4位	COOH	H	-
38	ナフタレン	H-	-	-	-	SCH <sub>2</sub>	H	CO	4位	COOMe	H	-
39	ナフタレン	H-	-	-	-	SCH <sub>2</sub>	H	CO	4位	COOH	H	-
40	ナフタレン	H-	-	-	-	CO	H	CO	4位	COOMe	H	-
41	ナフタレン	H-	-	-	-	CO	H	CO	4位	COOH	H	-
42	ナフタレン	H-	-	-	-	CO	H	CO	4位	COOMe	H	-
43	ナフタレン	H-	-	-	-	CO	H	CO	4位	COOH	H	-
44	ナフタレン	H-	-	-	-	CH(OMe)	H	CO	4位	COOMe	H	-
45	ナフタレン	H-	-	-	-	CH(OMe)	H	CO	4位	COOH	H	-

化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E 置換	G	Z	位置
46	ナフタレン	H-	-	-	-	CH(OMe)	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOMe	H	-
47	ナフタレン	H-	-	-	-	CH(OMe)	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOH	H	-
48	ナフタレン	H-	-	-	-	CH(OEt)	H	CO	4位	COOMe	H	-
49	ナフタレン	H-	-	-	-	CH(OEt)	H	CO	4位	COOH	H	-
50	ナフタレン	H-	-	-	-	CH(OEt)	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOMe	H	-
51	ナフタレン	H-	-	-	-	CH(OEt)	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOH	H	-
52	ナフタレン	H-	-	-	-	CO	H	CO	4位	COOH	H	-
53	ナフタレン	H-	-	-	-	SO	H	CO	4位	COOH	H	-
54	ナフタレン	H-	-	-	-	SO <sub>2</sub>	H	CO	4位	COOH	H	-

化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E置換	G	Z	位置
55	ナフタレン	H-	-	-	-	CH <sub>2</sub> O	CN	CO	4位	COOH	H	-
56	ナフタレン	H-	-	-	-	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	-
57	ナフタレン	H-	-	-	-	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOEt	H	-
58	ナフタレン	H-	-	-	-	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COO <sup>t</sup> Bu	H	-
59	ナフタレン	H-	-	-	-	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	-
60	ナフタレン	H-	-	-	-	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	H	H	-
61	ナフタレン	H-	-	-	-	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	OH	H	-
62	ナフタレン	H-	-	-	-	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	-
63	ナフタレン	H-	-	-	-	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	CN	H	-

化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E 置換	G	Z	位置
64	ナフタレン	H-	-	-	-	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	tet	H	-
65	ナフタレン	H-	-	-	-	0	H	CH <sub>2</sub> CO	3位	COOMe	H	-
66	ナフタレン	H-	-	-	-	0	H	CH <sub>2</sub> CO	3位	COOH	H	-
67	ナフタレン	H-	-	-	-	0	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	-
68	ナフタレン	H-	-	-	-	0	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOEt	H	-
69	ナフタレン	H-	-	-	-	0	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	-
70	ナフタレン	H-	-	-	-	0	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	-
71	ナフタレン	H-	-	-	-	0	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	-
72	ナフタレン	H-	-	-	-	0	COOMe	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	-



化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E置換	G	Z	位置
73	ナフタレン	H-	-	-	-	0	COOH	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	-
74	ナフタレン	H-	-	-	-	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	NO <sub>2</sub>	4位
75	ナフタレン	H-	-	-	-	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	NO <sub>2</sub>	4位
76	ナフタレン	H-	-	-	-	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	F	4位
77	ナフタレン	H-	-	-	-	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	F	4位
78	ナフタレン	H-	-	-	-	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	F	5位
79	ナフタレン	H-	-	-	-	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	F	5位
80	ナフタレン	H-	-	-	-	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	Cl	5位
81	ナフタレン	H-	-	-	-	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	Cl	5位

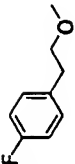
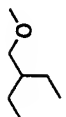
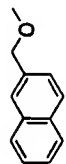
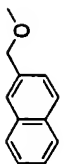
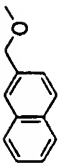
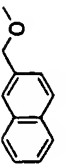
化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E 置換	G	Z	位置
82	ナフタレン	H-	-	-	-	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	Me	6位
83	ナフタレン	H-	-	-	-	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	Me	6位
84	ナフタレン	H-	-	-	-	S	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	-
85	ナフタレン	H-	-	-	-	S	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	-
86	ナフタレン	H-	-	-	-	S	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	CN	H	-
87	ナフタレン	H-	-	-	-	S	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	tet	H	-
88	ナフタレン	H-	-	-	-	S	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	-
89	ナフタレン	H-	-	-	-	S	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	-
90	ナフタレン	H-	-	-	-	CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	-

化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E 置換	G	Z	位置
91	ナフタレン	H-	-	-	-	CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOEt	H	-
92	ナフタレン	H-	-	-	-	CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	-
93	ナフタレン	H-	-	-	-	CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	H	H	-
94	ナフタレン	H-	-	-	-	CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	OH	H	-
95	ナフタレン	H-	-	-	-	CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	-
96	ナフタレン	H-	-	-	-	CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	tet	H	-
97	ナフタレン	H-	-	-	-	CH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	-
98	ナフタレン	H-	-	-	-	CH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	-
99	ナフタレン	H-	-	-	-	OCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	-

化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E 置換	G	Z	位置
100	ナフタレン	H-	-	-	-	OCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	-
101	ナフタレン	H-	-	-	-	SCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	-
102	ナフタレン	H-	-	-	-	SCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	-
103	ナフタレン	H-	-	-	-	CO	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	-
104	ナフタレン	H-	-	-	-	CO	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	-
105	ナフタレン	H-	-	-	-	CH(OMe)	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	-
106	ナフタレン	H-	-	-	-	CH(OMe)	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	-
107	ナフタレン	H-	-	-	-	CH(OMe)	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	-
108	ナフタレン	H-	-	-	-	CH(OMe)	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	-

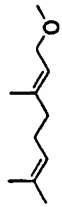
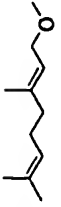
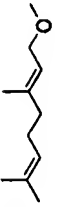






化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E 置換	G	Z	位置
109	ナフタレン	H-	-	-	-	CH(OEt)	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	-
110	ナフタレン	H-	-	-	-	CH(OEt)	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	-
111	ナフタレン	H-	-	-	-	CH(OEt)	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	-
112	ナフタレン	H-	-	-	-	CH(OEt)	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	-
113	ナフタレン	H-	-	-	-	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	Me	5位
114	ナフタレン	H-	-	-	-	0	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	-
115	ナフタレン	H-	-	-	-	0	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	-
116	ナフタレン	H-	-	-	-	S	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	-
117	ナフタレン	H-	-	-	-	S	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	-

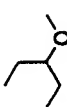








化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E 置換	G	Z	位置
118	ナフタレン	H-	-	-	-	CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	-
119	ナフタレン	H-	-	-	-	CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	-
120	ナフタレン	H-	-	-	-	O	H	CH=CHCO	4位	COOMe	H	-
121	ナフタレン	H-	-	-	-	O	H	CH=CHCO	4位	COOH	H	-
122	ナフタレン	H-	-	-	-	S	H	CH=CHCO	4位	COOMe	H	-
123	ナフタレン	H-	-	-	-	S	H	CH=CHCO	4位	COOH	H	-
124	ナフタレン	H-	-	-	-	CH <sub>2</sub>	H	CH=CHCO	4位	COOMe	H	-
125	ナフタレン	H-	-	-	-	CH <sub>2</sub>	H	CH=CHCO	4位	COOH	H	-
126	ナフタレン	H-	-	-	-	O	H	CH(Me)CO	4位	COOMe	H	-










化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E 置換	G	Z	位置
127	ナフタレン	H-	-	-	-	0	H	CH(Me)CO	4位	COOH	H	-
128	ナフタレン	H-	-	-	-	0	H	C(Me) <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	-
129	ナフタレン	H-	-	-	-	0	H	C(Me) <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	-
130	ナフタレン		6位	-	-	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	-
131	ナフタレン		6位	-	-	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	-
132	ナフタレン		6位	-	-	0	H	CO	4位	COOMe	H	-
133	ナフタレン		6位	-	-	0	H	CO	4位	COOH	H	-
134	ナフタレン		6位	-	-	0	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOMe	H	-
135	ナフタレン		6位	-	-	0	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOH	H	-









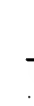
化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E置換	G	Z	位置
136	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
137	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
138	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
139	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
140	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CO	4位	COOMe	H	—
141	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CO	4位	COOH	H	—
142	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOMe	H	—
143	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOH	H	—
144	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—



















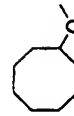
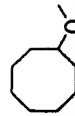
化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E 置換	G	Z	位置
145	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
146	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
147	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
148	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOMe	H	—
149	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOH	H	—
150	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
151	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
152	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CO	4位	COOH	H	—
153	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—

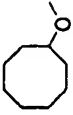

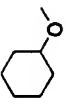
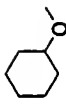
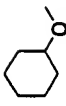
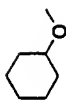
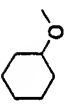
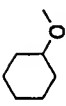
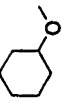
化合物番号	X	R1、R2	位置	R4	R5	A	Y	E	E置換	G	Z	位置
154	ナフタレン		7位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
155	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CO	4位	COOMe	H	—
156	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CO	4位	COOH	H	—
157	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOMe	H	—
158	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOH	H	—
159	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
160	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
161	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
162	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—

化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E 置換	G	Z	位置
163	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CO	4位	COOMe	H	—
164	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CO	4位	COOH	H	—
165	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOMe	H	—
166	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOH	H	—
167	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
168	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
169	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
170	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
171	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CO	4位	COOMe	H	—

化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E 置換	G	Z	位置
172	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CO	4位	COOH	H	—
173	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOMe	H	—
174	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOH	H	—
175	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
176	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
177	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
178	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
179	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
180	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CO	4位	COOMe	H	—


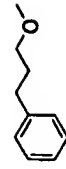


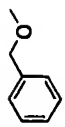
化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E 置換	G	Z	位置
181	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CO	4位	COOH	H	—
182	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOMe	H	—
183	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOH	H	—
184	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
185	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
186	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
187	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
188	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CO	4位	COOMe	H	—
189	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CO	4位	COOH	H	—

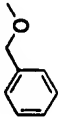
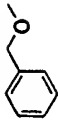
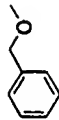
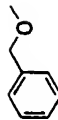
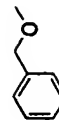
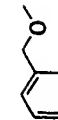
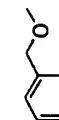
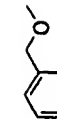

化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E 置換	G	Z	位置
190	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOMe	H	—
191	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOH	H	—
192	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
193	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
194	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
195	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
196	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
197	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CO	4位	COOH	H	—
198	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—

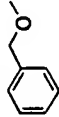
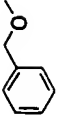
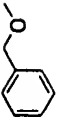
化合物番号	X	R1、R2	位置	R4	R5	A	Y	E	E置換	G	Z	位置
199	ナフタレン		7位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
200	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
201	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CO	4位	COOMe	H	—
202	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CO	4位	COOH	H	—
203	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOMe	H	—
204	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOH	H	—
205	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
206	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
207	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—

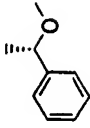

化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E置換	G	Z	位置
208	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
209	ナフタレン		7位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
210	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CO	4位	COOH	H	—
211	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
212	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
213	ナフタレン	H0-	6位	—	—	0	H	CO	4位	COOMe	H	—
214	ナフタレン	H0-	6位	—	—	0	H	CO	4位	COOH	H	—
215	ナフタレン	H0-	6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOMe	H	—
216	ナフタレン	H0-	6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOH	H	—


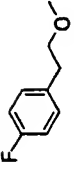


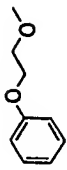
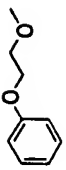






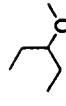
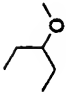
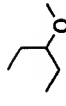
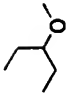
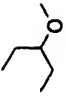



化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E 置換	G	Z	位置
217	ナフタレン	HO-	6位	-	-	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	-
218	ナフタレン	HO-	6位	-	-	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	-
219	ナフタレン	HO-	6位	-	-	0	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	-
220	ナフタレン	HO-	6位	-	-	0	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	-
221	ナフタレン		6位	-	-	0	H	CO	4位	COOMe	H	-
222	ナフタレン		6位	-	-	0	H	CO	4位	COOH	H	-
223	ナフタレン		6位	-	-	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	-
224	ナフタレン		6位	-	-	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	-
225	ナフタレン		6位	-	-	0	H	CO	4位	COOMe	H	-




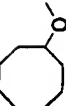
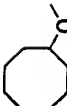
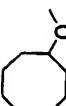
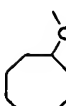
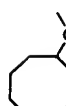
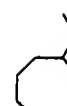
化合物番号	X	R1、R2	位置	R4	R5	A	Y	E	E置換	G	Z	位置
226	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CO	4位	COOH	H	—
227	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CO	4位	COOMe	H	—
228	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CO	4位	COOH	H	—
229	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOMe	H	—
230	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOH	H	—
231	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOMe	H	—
232	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOH	H	—
233	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
234	ナフタレン		6位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—

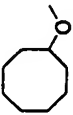
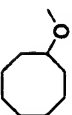
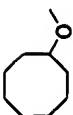
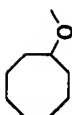
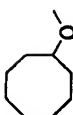
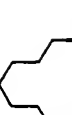
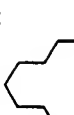
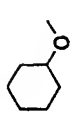
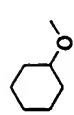
化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E 置換	G	Z	位置
235	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
236	ナフタレン		6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
237	ナフタレン		7位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
238	ナフタレン	CH <sub>3</sub> O-	6位	—	—	0	H	CO	4位	COOMe	H	—
239	ナフタレン	CH <sub>3</sub> O-	6位	—	—	0	H	CO	4位	COOH	H	—
240	ナフタレン	CH <sub>3</sub> O-	6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOMe	H	—
241	ナフタレン	CH <sub>3</sub> O-	6位	—	—	0	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOH	H	—
242	ナフタレン	CH <sub>3</sub> O-	6位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
243	ナフタレン	CH <sub>3</sub> O-	6位	—	—	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—

化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E 置換	G	Z	位置
244	ナフタレン	CH <sub>3</sub> O-	6位	-	-	O	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	-
245	ナフタレン	CH <sub>3</sub> O-	6位	-	-	O	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	-
246	ベンゼン	H	-	H	H	CO	H	CO	4位	COOH	H	-
247	ベンゼン	H	-	H	H	CH(OMe)	H	CO	4位	COOH	H	-
248	ベンゼン	H	-	H	H	CH <sub>2</sub>	H	CO	4位	COOH	H	-
249	ベンゼン	H	-	H	H	O	H	CO	4位	COOH	H	-
250	ベンゼン	H	-	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	-
251	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	-
252	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	-

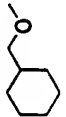
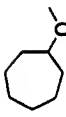


化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E 置換	G	Z	位置
253	ベンゼン		4位	H	H	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
254	ベンゼン		4位	H	H	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
255	ベンゼン		4位	H	H	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
256	ベンゼン		4位	H	H	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
257	ベンゼン		4位	H	H	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
258	ベンゼン		4位	H	H	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
259	ベンゼン		4位	H	H	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
260	ベンゼン		4位	H	H	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
261	ベンゼン		4位	H	H	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—


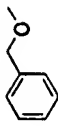
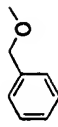
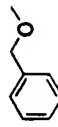
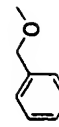
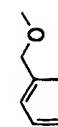
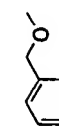
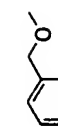
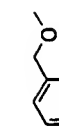
化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E置換	G	Z	位置
262	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
263	ベンゼン		4位	H	H	O	CN	CO	4位	COOH	H	—
264	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CO	4位	COOH	H	—
265	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
266	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
267	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
268	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CO	4位	COOH	H	—
269	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
270	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—


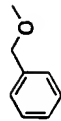
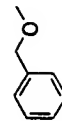

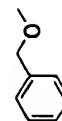
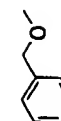
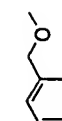
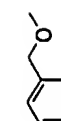
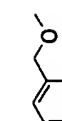
化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E 置換	G	Z	位置
271	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CO	4位	COOH	H	—
272	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
273	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
274	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CO	4位	COOMe	H	—
275	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CO	4位	COOH	H	—
276	ベンゼン		4位	H	H	O	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOMe	H	—
277	ベンゼン		4位	H	H	O	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOH	H	—
278	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
279	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—

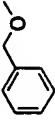
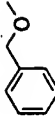
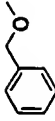
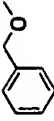
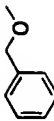
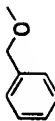
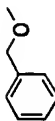


化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E 置換	G	Z	位置
280	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	Cl	5位
281	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	Me	5位
282	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	Me	5位
283	ベンゼン		2位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
284	ベンゼン		2位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
285	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
286	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
287	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
288	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—

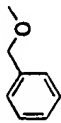



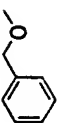
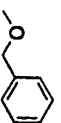

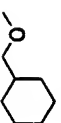


化合物番号	X	R1、R2	位置	R4	R5	A	Y	E	E置換	G	Z	位置
289	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
290	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
291	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
292	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
293	ベンゼン	CF <sub>3</sub> -	4位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
294	ベンゼン	HO-	4位	H	H	O	H	CO	4位	COOMe	H	—
295	ベンゼン	HO-	4位	H	H	O	H	CO	4位	COOH	H	—
296	ベンゼン	HO-	4位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
297	ベンゼン	HO-	4位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—

化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E 置換	G	Z	位置
298	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CO	4位	COOH	H	—
299	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CO	4位	COOH	H	—
300	ベンゼン		4位	H	H	O	Cl	CO	4位	COOH	H	—
301	ベンゼン		4位	H	H	O	CN	CO	4位	COOH	H	—
302	ベンゼン		4位	H	H	O	NHCOCH <sub>3</sub>	CO	4位	COOH	H	—
303	ベンゼン		4位	H	H	O	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO	4位	COOH	H	—
304	ベンゼン		4位	H	H	O	Br	CO	4位	COOH	H	—
305	ベンゼン		4位	Cl	H	O	H	CO	4位	COOH	H	—
306	ベンゼン		4位	H	Cl	O	H	CO	4位	COOH	H	—

化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E 置換	G	Z	位置
307	ベンゼン		4位	OCH <sub>3</sub>	H	O	H	CO	4位	COOH	H	—
308	ベンゼン		4位	H	OCH <sub>3</sub>	O	H	CO	4位	COOH	H	—
309	ベンゼン		4位	CH <sub>3</sub> CO	H	O	H	CO	4位	COOH	H	—
310	ベンゼン		4位	H	CH <sub>3</sub> CO	O	H	CO	4位	COOH	H	—
311	ベンゼン		4位	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	H	CO	4位	COOH	H	—
312	ベンゼン		4位	H	H	O	NO <sub>2</sub>	CO	4位	COOH	H	—
313	ベンゼン		4位	H	H	S	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
314	ベンゼン		4位	H	H	S	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
315	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—

化合物番号	X	R 1、R 2	位置	R 4	R 5	A	Y	E	E置換	G	Z	位置
316	ベンゼン		4位	H	H	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
317	ベンゼン		3位	H	H	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	Cl	5位
318	ベンゼン		3位	H	H	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	Cl	5位
319	ベンゼン		3位	H	H	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	F	4位
320	ベンゼン		3位	H	H	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	F	4位
321	ベンゼン		3位	H	H	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	Me	5位
322	ベンゼン		3位	H	H	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	Me	5位
323	ベンゼン		2位	H	H	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOMe	H	—
324	ベンゼン		2位	H	H	0	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—

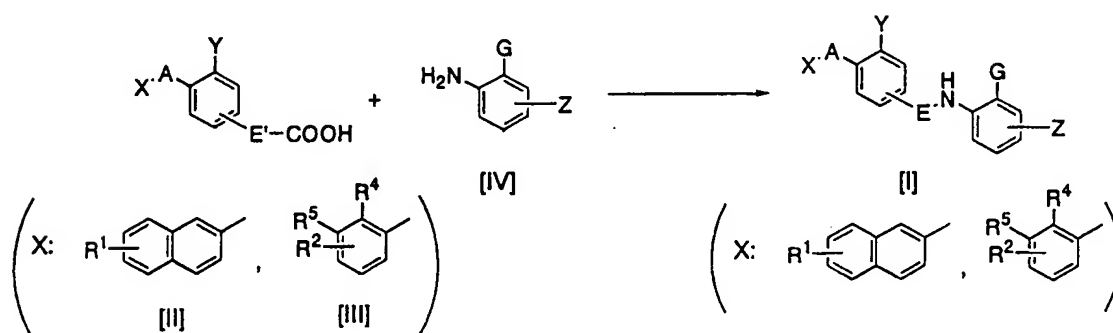
化合物番号	X	R1、R2	位置	R4	R5	A	Y	E	E置換	G	Z	位置
325	ベンゼン		3位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
326	ベンゼン		4位	H	H	SO <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
327	ベンゼン		4位	H	H	SO	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
328	ベンゼン		4位	OCH <sub>3</sub>	H	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
329	ベンゼン		4位	H	OCH <sub>3</sub>	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
330	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—
331	ベンゼン		4位	H	H	O	H	CH=CHCO	4位	COOH	H	—
332	ナフタレン		6位	—	—	O	H	CH <sub>2</sub> CO	4位	COOH	H	—

本発明の癌治療剤の有効成分であるアントラニル酸誘導体は、後の実施例で示す通り、強い細胞毒性活性を有する。具体的には、 $LC_{50}$ もしくは $GI_{50}$ が $5\mu M$ 以下であるが、好ましいものは $0.05nM$ 以上 $1\mu M$ 以下であり、 $0.05nM$ 以上 $500nM$ 以下であるものがより好ましい。

- 5      このような優れた細胞毒性活性を有するアントラニル酸誘導体は、癌に対する臨床応用可能な治療剤の有効成分として使用することが可能である。

なお、前記式(1)で示されるアントラニル酸誘導体またはその医薬上許容される塩は、当業者であれば国際公開WO95/32943、国際公開WO97/19910を参考にして製造することができる。すなわち、下記スキームに示すように、ナフタレン骨格を有するカルボン酸[II]またはベン

10      ゼン骨格を有するカルボン酸[III]をアニリン誘導体[IV]と縮合させることで、目的とする下記式[I]で表される化合物を得ることができる。



15

なお、上記各式中の $R^1$ 、 $R^2$ 、X、A、Y、E、G、およびZは前記定義に同じである。E'は単結合、結合； $-CR^{10}R^{11}-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ を表す。ここで、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は前記定義に同じである。出発物質である式[II]、式[III]で表される化合物は、公知の方法で得ることができる。縮合法としては、酸ハライドを経由する方法と酸ハライドを経由しない活性化法とに大別され、いずれの手法も基本的には公知である。

20

酸ハライドを経由する場合、化合物[II]または[III]をDMF等の添加剤の存在下もしくは非存在下で塩化オキザリル、塩化チオニルなどのハロ

ゲン化剤を作用させて [II] または [III] の酸ハライドを生成させ、これを塩基の存在下もしくは非存在下に化合物 [IV] と反応させることで、化合物 [I] を得ることができる。

一方、酸ハライドを経由しない活性化法では、混合酸無水物類、カルボジ  
5 イミド類、イミダゾール化剤、ハロリン酸エステル類、シアノリン酸エステル類などさまざまな活性化剤を用いて化合物 [II] または [III] を活性化し、これと化合物 [IV] を反応させることで、化合物 [I] を得ることができる。

このようにして得られた化合物 [I] において、Yが $-\text{COOR}^7$ を表し、  
10 かつ $\text{R}^7$ が低級アルキル基を表す場合；またGが $-\text{COOR}^3$ を表し、かつ $\text{R}^3$ が低級アルキル基を表す場合、必要に応じて酸性もしくは塩基性条件下で加水分解を行い、 $\text{R}^7$ または $\text{R}^3$ が水素原子である化合物に変換することができる。

また、このようにして得られた化合物 [I] において、Gが $-\text{CN}$ を表す  
15 場合、必要に応じてアジド化合物を反応させる等の処置を行い、Gがテトラゾール-5-イル基を表す化合物に変換することができる。

さらに、このようにして得られた化合物 [I] (Yが $-\text{COOR}^7$ を表し、  
かつ $\text{R}^7$ が水素原子を表す場合；Gが $-\text{COOR}^3$ を表し、かつ $\text{R}^3$ が水素原子を表す場合、またはGがテトラゾール-5-イル基を表す場合) は必要に  
20 応じて前述のような医薬上許容される塩に変換することができる。

かくして、本発明の癌治療剤の有効成分である前記式 (1) で示されるアントラニル酸誘導体またはその医薬上許容される塩を得ることができる。

本発明の癌治療剤は、経口的にあるいは静脈内、皮下、筋肉内、経皮、直腸内、点眼等の非経口的または吸入によって投与することができる。

25 経口投与の剤型としては、例えば錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、カプセル剤などが挙げられる。

錠剤の形態にするには、例えば乳糖、デンプン、結晶セルロースなどの賦形剤；カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどの結合剤；アルギン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ラウリル

硫酸ナトリウムなどの崩壊剤等を用いて通常の方法により成型することができる。

丸剤、顆粒剤、散剤も同様に上記の賦形剤等を用いて通常の方法により成型することができる。

- 5 液剤、懸濁剤、シロップ剤は、例えばトリカプリリン、トリアセチン等のグリセリンエステル類；エタノール等のアルコール類；水；トウモロコシ油、綿実油、ココナッツ油、アーモンド油、落花生油、オリーブ油等の植物油等を用いて通常の方法により成型することができる。

- カプセル剤は顆粒剤、散剤、あるいは液剤などをゼラチンなどのカプセル  
10 に充填することによって成型される。

- 静脈内、皮下、筋肉内投与の剤型としては、無菌の水性あるいは非水性溶液剤などの形態にある注射剤がある。水性溶液剤は、例えば生理食塩水などが用いられる。非水性溶液剤は、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油等の植物油、オレイン酸エチル等の注射しうる有機エステルなどが用いられる。これらの製剤には必要に応じて等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定剤などが添加され、またバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合、加熱、照射等の処置を適宜行うことによって無菌化できる。また、無菌の固形製剤を製造し、使用直前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。
- 15

- 20 経皮投与の剤型としては、例えば軟膏剤、クリーム剤などが挙げられ、軟膏剤はヒマシ油、オリーブ油などの油脂類；ワセリン等を用いて、クリーム剤は脂肪油；ジエチレングリコール；ソルビタンモノ脂肪酸エステルなどの乳化剤等を用いて通常の方法によって成型される。

- 直腸投与のためには、ゼラチンソフトカプセルなどの通常の座剤が用いられ  
25 れる。

点眼剤の剤型としては、水性あるいは非水性点眼剤がある。水性点眼剤は溶剤に滅菌精製水、生理食塩水、あるいは適当な水性溶剤を用いるもので、溶剤に滅菌精製水のみを用いた水性点眼液；カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン



等の粘漿剤を加えた粘性点眼液；界面活性剤や高分子増粘剤等の懸濁剤を加えた水性懸濁点眼液；非イオン性界面活性剤などの可溶化剤を加えた可溶化点眼液等がある。非水性点眼剤は溶剤に注射用非水性溶剤を用いるもので、植物油、流動パラフィン、鉱物油、プロピレングリコール等を用いた非水性点眼液；モノステアリン酸アルミニウムなどの揺変膠質を用いて懸濁した非水性懸濁点眼液等がある。これらの製剤には必要に応じて等張化剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、安定剤などを添加することができる。またバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合、加熱、照射等の処置を適宜行うことによって無菌化できる。また、無菌の固形製剤を製造し、使用直前に適当な無菌溶液に溶解あるいは懸濁して使用することもできる。

また、点眼剤以外で眼に投与する剤型として、ワセリン等を用いて成型した眼軟膏剤；希ヨードチンキ、硫酸亜鉛溶液、塩化メチルロザニリン液等を用いた塗布液剤；有効成分の微粉末を直接投与する散布剤；有効成分を適当な基剤または素材に配合あるいは含浸させ、これを眼瞼内などに挿入して用いるインサート剤などがある。

また吸入のためには、有効成分と慣用の製薬賦形剤との溶液または懸濁液が用いられ、例えば吸入用エアゾルスプレーとして使用される。また乾燥粉末状の有効成分を、肺と直接接触できるようにする吸入器または他の装置によっても投与することができる。

本発明の癌治療剤の有効成分の投与量は、疾患の種類、投与経路、患者の状態、年齢、性別、体重等により異なるが、通常成人一人当たり1－1000 mg／日程度であり、このような条件を満足するように製剤するのが好ましい。

本発明の癌治療剤の有効成分は、実施例に具体的に示すように、増殖性の強いL929細胞に対して低濃度でその増殖を抑制する。また種々のヒト培養癌細胞の増殖に対しても同じく低濃度でその増殖を抑制することができるため制癌剤として非常に有用な化合物である。

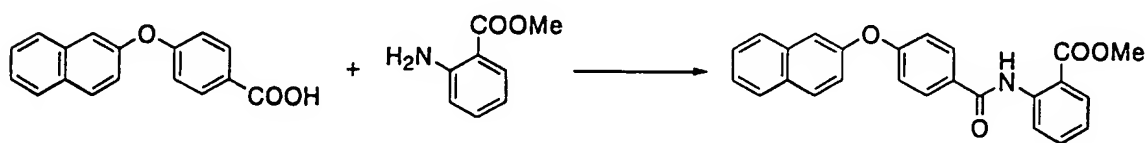
## 実施例

本発明を以下に示す参考例、実施例によって具体的に説明する。実施した化合物群は以下に示すが、本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。また、カルボン酸、水酸基、アミン、およびアミド由来の $^1\text{H-N}$  MRピークは観測されない場合がある。なお、特に記述していないがアミン体の場合は塩酸塩である場合もある。

以下の参考例、実施例に「同様の方法により、それぞれ対応する基質を用い、下記化合物を合成した。」とある場合、用いた試薬は生成物に対応する基質を用いて合成される。ただし、わかりにくい場合は一部、基質も明記した。これらの反応では、反応温度、反応時間、精製法に多少の相違はあるが、当業者であれば試行により、適切な条件を容易に見出し得ることはいうまでもない。各実施例の化合物一般名の後の番号（化合物No.）は前記表中に記載した「化合物番号」を示す。

## 15 [実施例1]

2-（4-（2-ナフチルオキシ）安息香酸アミド）安息香酸メチル（化合物No. 1）の製造



20

窒素雰囲気下、4-（2-ナフチルオキシ）安息香酸29.1g（0.11mol）を乾燥塩化メチレン500mLに懸濁後、これに塩化オキザリル15.4g（0.121mol）、次いでDMFをピペットで10滴加え、35℃で2時間攪拌した。反応液をエバポレーターで濃縮し、残渣を乾燥塩化メチレン300mLに溶解した。窒素雰囲気下、この溶液をアントラニル酸メチル16.6g（0.11mol）とトリエチルアミン12.3g（0.121mol）の乾燥塩化メチレン溶液（250mL）に氷冷下で滴下し、

そのまま4時間、さらに室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をイソプロピルアルコール(1.6L)から再結晶すると、2-(4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸アミド)安息香酸メチル40.26g(収率92%)が得られた。無色針状晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm})$ :

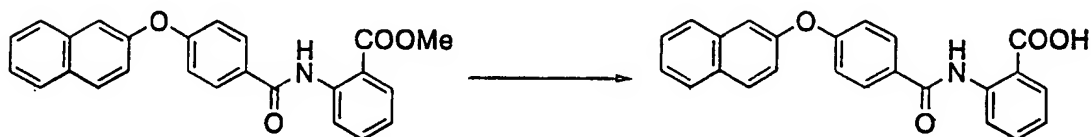
3.96 (s, 3H), 7.09-7.17 (m, 3H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.42-7.53 (m, 3H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.76 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.84-7.90 (m, 2H), 8.03-8.10 (m, 3H), 8.93 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 12.02 (br. s, 1H).

10

### [実施例2]

2-(4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸アミド)安息香酸(化合物No. 4)の製造

15



実施例1で得られた2-(4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸アミド)安息香酸メチル40.26g(0.101mol)をメタノール/THF(200mL/400mL)の混合溶媒に溶解し、これに4M水酸化リチウム水溶液127mL(0.51mol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に5M塩酸を加えてpHを約1に調整後、室温で0.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をイソプロピルアルコール(1.3L)から再結晶し、2-(4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸アミド)安息香酸31.23g(収率80%)を得た。無色針状晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm})$ :

7.12-7.18 (m, 3H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.43-7.53 (m, 3H), 7.65 (dt,  $J$

= 1.7 and 8.6Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.03 (dd, J = 2.0 and 6.9Hz, 2H), 8.14 (dd, J = 1.7 and 7.9Hz, 1H), 8.96 (d, J = 7.6Hz, 1H), 11.84 (br. s, 1H).

# 5 [実施例 3-69]

以下の実施例では、本発明で用いる化合物を実施例 1 または実施例 2 の方法に準じ、それぞれに対応する出発原料を使用して製造した。次表に製造した化合物の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトルデータと反応収率を示す。なお、表中の化合物 No. は前記表に示した化合物 No. に相当する。また、スペクトルデータのところに「※」が付されているものは、 $\text{DMSO}-d_6$  中での測定データである。その他のものはすべて  $\text{CDCl}_3$  中で測定したデータである。

実施例	化合物	$^1\text{H}$ -NMR データ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	収率 (%)
3	10	3.85 (s, 3H), 7.11 (t, J = 8.3Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.40-7.65 (m, 5H), 7.70-7.90 (m, 4H), 8.05 (d, J = 7.3Hz, 1H), 8.88 (d, J = 9.2Hz, 1H), 12.00 (s, 1H).	66
4	11	(※) 7.01 (t, J = 7.4Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 3H), 7.40-7.55 (m, 3H), 7.58 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.7Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.9Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6Hz, 1H), 8.62 (d, J = 7.9Hz, 1H), 12.10 (br.s, 1H).	65
5	12	3.95 (s, 3H), 7.05-7.20 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.45-7.60 (m, 3H), 7.70-7.90 (m, 2H), 7.93 (d, J = 1.3Hz, 1H), 8.11 (dt, J = 1.3 and 10.0Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.3Hz, 1H), 8.87 (d, J = 7.6Hz, 1H), 12.20 (s, 1H).	98

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ データ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	収率 (%)
6	14	(※) 7.24 (t, $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (d, $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (dd, $J = 2.6$ and $4.5\text{Hz}$ , 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.60-7.70 (m, 2H), 7.95 (dd, $J = 8.1$ and $14.6\text{Hz}$ , 2H), 8.06 (dd, $J = 7.6$ and $8.0\text{Hz}$ , 2H), 8.20-8.25 (m, 2H), 8.60-8.70 (m, 2H), 12.30 (s, 1H).	34
7	18	(※) 6.95 (d, $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (t, $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.43-7.62 (m, 4H), 7.73 (d, $J = 2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.88-8.07 (m, 4H), 8.55 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H).	55
8	56	3.77 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.05-7.11 (m, 3H), 7.27-7.57 (m, 7H), 7.69 (d, $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (d, $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 8.01 (dd, $J = 1.7$ and $7.9\text{Hz}$ , 1H), 8.73 (d, $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 11.10 (br. s, 1H).	65
9	59	3.80 (s, 2H), 7.04 (t, $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.34-7.45 (m, 4H), 7.54-7.65 (m, 2H), 7.76 (d, $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 8.07 (dd, $J = 1.7$ and $7.9\text{Hz}$ , 1H), 8.76 (dd, $J = 1.0$ and $8.6\text{Hz}$ , 1H), 10.74 (br. s, 1H).	81
10	120 (trans)	3.96 (s, 3H), 6.55 (d, $J = 15.5\text{Hz}$ , 1H), 7.04-7.13 (m, 3H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.41-7.52 (m, 3H), 7.56-7.62 (m, 3H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.83-7.89 (m, 2H), 8.06 (dd, $J = 1.7$ and $7.9\text{Hz}$ , 1H), 8.88 (dd, $J = 1.0$ and $8.6\text{Hz}$ , 1H), 11.35 (br. s, 1H).	85

実施例	化合物	<sup>1</sup> H-NMR データ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)
11	114	2.78 (t, J = 7.3Hz, 2H), 3.09 (t, J = 7.3Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.99-7.03 (m, 2H), 7.05-7.12 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 4H), 7.41 (dq, J = 1.3 and 6.9Hz, 2H), 7.55 (dt, J = 1.7 and 6.9Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.6Hz, 2H), 8.03 (dd, J = 1.7 and 7.9Hz, 1H), 8.73 (dd, J = 1.0 and 8.6Hz, 1H), 11.09 (br. s, 1H).	90
12	115	2.78 (t, J = 7.9Hz, 2H), 3.09 (t, J = 7.9Hz, 2H), 6.97-7.02 (m, 2H), 7.12 (dt, J = 1.0 and 7.3Hz, 1H), 7.20-7.27 (m, 4H), 7.41 (dq, J = 1.3 and 6.9Hz, 2H), 7.57-7.68 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.9Hz, 2H), 8.10 (dd, J = 1.7 and 7.9Hz, 1H), 8.76 (dd, J = 1.0 and 8.6Hz, 1H), 10.87 (br. s, 1H).	69
13	121 (trans)	6.54 (d, J = 15.5Hz, 1H), 7.05-7.08 (m, 2H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.40-7.52 (m, 3H), 7.56-7.65 (m, 3H), 7.67-7.88 (m, 4H), 8.15 (dd, J = 1.7 and 8.2Hz, 1H), 8.91 (dd, J = 1.0 and 8.6Hz, 1H), 11.16 (br. s, 1H).	84
14	126	1.64 (d, J = 7.3Hz, 3H), 3.75-3.83 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 7.03-7.09 (m, 3H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.33-7.56 (m, 6H), 7.69 (dd, J = 1.7 and 7.6Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.9Hz, 2H), 8.00 (dd, J = 1.7 and 7.9Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 1.0 and 8.6Hz, 1H), 11.14 (br. s, 1H).	65

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ データ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	収率 (%)
15	127	(※) 1.48 (d, $J = 6.9\text{Hz}$ , 3H), 3.88 (q, $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 7.04-7.14 (m, 3H), 7.28 (dd, $J = 2.3$ and $8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.39-7.59 (m, 6H), 7.80 (d, $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.90 (dd, $J = 1.3$ and $7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (d, $J = 8.2\text{Hz}$ , 2H), 8.52 (d, $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 11.28 (br.s, 1H).	71
16	128	1.73 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 7.07 (d, $J = 8.9\text{Hz}$ , 3H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.34-7.56 (m, 6H), 7.68 (d, $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.81 (d, $J = 8.9\text{Hz}$ , 2H), 7.99 (dd, $J = 1.7$ and $7.9\text{Hz}$ , 1H), 8.76 (dd, $J = 1.0$ and $7.6\text{Hz}$ , 1H), 10.95 (br.s, 1H).	88
17	129	(※) 1.61 (s, 6H), 7.07 (d, $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.11 (t, $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (dd, $J = 1.6$ and $8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.40-7.52 (m, 5H), 7.58 (dt, $J = 1.7$ and $6.9\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (d, $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.90-7.97 (m, 3H), 8.62 (d, $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 11.25 (br.s, 1H), 13.62 (br.s, 1H).	85
18	19	2.36 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.14 (d, $J = 8.9\text{Hz}$ , 2H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.42-7.53 (m, 4H), 7.76 (d, $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.84-7.91 (m, 3H), 8.01-8.04 (m, 2H), 10.18 (br.s, 1H).	50

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ データ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	収率 (%)
19	20	2.36 (s, 3H), 7.13 (d, $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.43-7.55 (m, 4H), 7.76 (d, $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.85-7.94 (m, 3H), 8.00 (d, $J = 8.9\text{Hz}$ , 2H), 9.98 (br.s, 1H).	71
20	74	3.80 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.10 (d, $J = 6\text{Hz}$ , 2H), 7.26-7.46 (m, 6H), 7.69 (d, $J = 9\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (d, $J = 9\text{Hz}$ , 2H), 7.87 (dd, $J = 2$ and $9\text{Hz}$ , 1H), 8.17 (d, $J = 9\text{Hz}$ , 1H), 9.64 (d, $J = 2\text{Hz}$ , 1H), 11.12 (br.s, 1H).	53
21	75	(※) 3.83 (s, 2H), 7.08 (d, $J = 8\text{Hz}$ , 2H), 7.29 (dd, $J = 2$ and $9\text{Hz}$ , 1H), 7.39-7.48 (m, 5H), 7.81 (d, $J = 8\text{Hz}$ , 1H), 7.89-7.97 (m, 3H), 8.19 (d, $J = 9\text{Hz}$ , 1H), 9.37 (d, $J = 2\text{Hz}$ , 1H), 11.65 (br.s, 1H).	69
22	76	3.77 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.77 (td, $J = 2$ and $7\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (d, $J = 9\text{Hz}$ , 2H), 7.31-7.48 (m, 6H), 7.69 (d, $J = 8\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (d, $J = 9\text{Hz}$ , 2H), 8.02 (dd, $J = 6$ and $9\text{Hz}$ , 1H), 8.57 (dd, $J = 3$ and $12\text{Hz}$ , 1H), 11.25 (br.s, 1H).	62
23	77	3.78 (s, 2H), 6.68 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 9\text{Hz}$ , 2H), 7.20 (dd, $J = 2$ and $9\text{Hz}$ , 2H), 7.32-7.42 (m, 4H), 7.61 (d, $J = 8\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (d, $J = 9\text{Hz}$ , 2H), 8.05 (t, $J = 6\text{Hz}$ , 1H), 8.56 (dd, $J = 2$ and $12\text{Hz}$ , 1H), 10.88 (br.s, 1H).	82



実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ データ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	収率 (%)
24	78	3.76 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.09 (d, $J = 9\text{Hz}$ , 2H), 7.26-7.45 (m, 7H), 7.68 (dd, $J = 3$ and $9\text{Hz}$ , 2H), 7.82 (d, $J = 9\text{Hz}$ , 2H), 8.74 (dd, $J = 5$ and $9\text{Hz}$ , 1H), 10.91 (br.s, 1H).	60
25	79	(※) 3.75 (s, 2H), 7.07 (d, $J = 9\text{Hz}$ , 2H), 7.29 (dd, $J = 3$ and $9\text{Hz}$ , 1H), 7.38-7.48 (m, 6H), 7.54 (dd, $J = 3$ and $9\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (d, $J = 8\text{Hz}$ , 1H), 7.88-7.91 (m, 1H), 7.95 (d, $J = 9\text{Hz}$ , 1H), 8.52 (d, $J = 9\text{Hz}$ , 1H), 11.99 (br.s, 1H).	85
26	80	3.76 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.09 (d, $J = 9\text{Hz}$ , 2H), 7.25-7.51 (m, 7H), 7.69 (d, $J = 8\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (d, $J = 9\text{Hz}$ , 2H), 7.98 (d, $J = 3\text{Hz}$ , 1H), 8.73 (d, $J = 9\text{Hz}$ , 1H), 10.99 (br.s, 1H).	95
27	81	(※) 3.71 (s, 2H), 7.06 (d, $J = 9\text{Hz}$ , 2H), 7.29 (dd, $J = 3$ and $9\text{Hz}$ , 2H), 7.38-7.50 (m, 5H), 7.67 (dd, $J = 3$ and $10\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (d, $J = 8\text{Hz}$ , 1H), 7.89 (d, $J = 8\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (d, $J = 9\text{Hz}$ , 1H), 8.50 (dd, $J = 5$ and $9\text{Hz}$ , 1H), 12.30 (br.s, 1H).	81
28	82	2.41 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.96 (d, $J = 8\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (d, $J = 9\text{Hz}$ , 2H), 7.27-7.46 (m, 7H), 7.70 (d, $J = 7\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (dd, $J = 3$ and $9\text{Hz}$ , 2H), 8.23 (d, $J = 9\text{Hz}$ , 1H), 9.39 (br.s, 1H).	38

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ データ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	収率 (%)
29	83	(※) 2.37 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 6.96 (d, $J$ = 7Hz, 1H), 7.04 (d, $J$ = 8Hz, 2H), 7.17-7.49 (m, 7H), 7.73 (d, $J$ = 8Hz, 1H), 7.81 (d, $J$ = 8Hz, 1H), 7.90 (d, $J$ = 8Hz, 1H), 7.94 (d, $J$ = 8Hz, 1H), 10.57 (br.s, 1H).	75
30	238	3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.09-7.24 (m, 6H), 7.42 (d, $J$ = 2Hz, 1H), 7.61 (t, $J$ = 7Hz, 1H), 7.67 (d, $J$ = 10Hz, 1H), 7.78 (d, $J$ = 9Hz, 1H), 8.04 (d, $J$ = 9Hz, 2H), 8.08 (dd, $J$ = 2 and 8Hz, 1H), 8.93 (d, $J$ = 9 Hz, 1H), 12.01 (br.s, 1H).	45
31	239	3.98 (s, 3H), 7.08-7.26 (m, 6H), 7.42 (d, $J$ = 2Hz, 1H), 7.65-7.73 (m, 3H), 8.00-8.26 (m, 3H), 8.96 (d, $J$ = 9Hz, 1H), 11.87 (br.s, 1H).	67
32	225	3.95 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 7.00-7.15 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 4H), 7.35-7.45 (m, 4H), 7.49 (d, $J$ = 1.0Hz, 2H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.76 (d, $J$ = 8.9Hz, 1H), 8.04 (dd, $J$ = 2.0 and 9.9Hz, 2H), 8.10 (d, $J$ = 1.7Hz, 1H), 8.90 (dd, $J$ = 1.0 and 9.5Hz, 1H), 12.00 (br.s, 1H).	56

実施例	化合物	<sup>1</sup> H-NMR データ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)
33	226	(※) 5.23 (s, 2H), 7.17 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.20-7.45 (m, 6H), 7.45-7.60 (m, 4H), 7.65 (t, J = 7.5Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.9Hz, 2H), 8.05 (dd, J = 1.7 and 8.9Hz, 1H), 8.72 (d, J = 8.5Hz, 1H), 12.20 (br.s, 1H); 13.70 (br.s, 1H).	82
34	184	1.40 (s, 9H), 3.76 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.06 (d, J = 8.6Hz, 3H), 7.09-7.23 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 4H), 7.53 (t, J = 7.3Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.9Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 1.7 and 7.9Hz, 1H), 8.73 (dd, J = 1.0 and 8.6Hz, 1H), 11.08 (br.s, 1H).	64
35	185	1.40 (s, 9H), 3.79 (s, 2H), 7.03-7.23 (m, 4H), 7.26-7.27 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 4H), 7.56 (t, J = 8.9Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.9Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.3Hz, 1H), 8.76 (d, J = 8.2Hz, 1H), 10.79 (br.s, 1H).	92

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ データ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	収率 (%)
36	205	1.30-1.50 (m, 3H), 1.5-1.65 (m, 3H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.33-4.42 (m, 1H), 7.02-7.15 (m, 5H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 3H), 7.53 (dt, $J = 1.6$ and $8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (d, $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.68 (d, $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 8.00 (dd, $J = 1.7$ and $8.2\text{Hz}$ , 1H), 8.72 (dd, $J = 1.0$ and $8.6\text{Hz}$ , 1H), 11.07 (br. s, 1H).	71
37	206	1.25-1.65 (m, 6H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.31-4.40 (m, 1H), 7.01-7.13 (m, 6H), 7.18 (dd, $J = 1.6$ and $8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (d, $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.55 (d, $J = 9.9\text{Hz}$ , 2H), 7.63 (d, $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (dd, $J = 1.7$ and $7.9\text{Hz}$ , 1H), 8.75 (d, $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 10.76 (br. s, 1H).	86
38	175	0.89 (t, $J = 6.9\text{Hz}$ , 3H), 1.20-1.45 (m, 8H), 1.45-1.65 (m, 2H), 1.84 (quint, $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.75 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.06 (t, $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 7.03-7.15 (m, 5H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 3H), 7.53 (t, $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (dd, $J = 2.3$ and $7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.69 (d, $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (dd, $J = 1.7$ and $7.9\text{Hz}$ , 1H), 8.73 (dd, $J = 1.0$ and $8.3\text{Hz}$ , 1H), 11.08 (br. s, 1H).	51

実施例	化合物	<sup>1</sup> H-NMR データ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)
39	176	(※) 0.85 (t, J = 6.6Hz, 3H), 1.25-1.55 (m, 10H), 1.76 (quint, J = 6.6Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.05 (t, J = 6.6Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 2.3 and 8.9Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 4H), 7.57 (t, J = 7.3Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 1.7 and 7.9 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 8.6Hz, 1H), 11.16 (br.s, 1H), 13.57 (br.s, 1H).	86
40	159	2.05 (s, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.07 (t, J = 5.6Hz, 2H), 4.15 (t, J = 5.6Hz, 2H), 6.87-6.97 (m, 3H), 7.02-7.18 (m, 5H), 7.21-7.37 (m, 6H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.60 (d, J = 9.6Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.9Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 1.6 and 7.9Hz, 1H), 8.73 (dd, J = 1.0 and 8.6Hz, 1H), 11.08 (br.s, 1H).	70
41	160	(※) 1.80-2.00 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 4.04 (t, J = 5.6Hz, 2H), 4.14 (t, J = 5.6Hz, 2H), 6.88-6.94 (m, 3H), 7.01 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.21-7.30 (m, 3H), 7.35-7.38 (m, 4H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 1.7 and 7.9Hz, 1H), 8.49 (d, J = 8.6Hz, 1H).	77

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ データ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	収率 (%)
42	192	3.75 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.65 (d, $J$ = 6.3Hz, 2H), 5.32 (d, $J$ = 10.6Hz, 1H), 5.47 (d, $J$ = 17.5Hz, 1H), 6.05-6.20 (m, 1H), 7.03-7.23 (m, 6H), 7.32-7.37 (m, 3H), 7.53 (t, $J$ = 7.3Hz, 1H), 7.61 (d, $J$ = 8.6Hz, 1H), 7.70 (d, $J$ = 8.9Hz, 1H), 8.01 (dd, $J$ = 1.3 and 7.9Hz, 1H), 8.73 (d, $J$ = 8.6Hz, 1H), 11.08 (br.s, 1H).	47
43	193	(※) 3.74 (s, 2H), 4.66 (d, $J$ = 5.3Hz, 2H), 5.28 (dd, $J$ = 1.3 and 10.6Hz, 1H), 5.44 (dd, $J$ = 1.7 and 17.5Hz, 1H), 6.03-6.15 (m, 1H), 7.02 (d, $J$ = 8.6Hz, 2H), 7.09-7.26 (m, 3H), 7.35-7.39 (m, 4H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.74 (d, $J$ = 8.9Hz, 1H), 7.83 (d, $J$ = 8.9Hz, 1H), 7.95 (dd, $J$ = 1.3 and 8.2Hz, 1H), 8.50 (d, $J$ = 8.6Hz, 1H), 11.15 (br.s, 1H), 13.56 (br.s, 1H).	62
44	167	1.95 (quint, $J$ = 6.6Hz, 2H), 2.28 (q, $J$ = 6.9Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.08 (t, $J$ = 6.6Hz, 2H), 5.02 (dd, $J$ = 2.0 and 10.3Hz, 1H), 5.09 (dd, $J$ = 2.0 and 17.2Hz, 1H), 5.81-5.96 (m, 1H), 7.03-7.16 (m, 5H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.53 (dt, $J$ = 1.7 and 7.3Hz, 1H), 7.60 (d, $J$ = 9.6Hz, 1H), 7.69 (d, $J$ = 8.9Hz, 1H), 8.00 (dd, $J$ = 1.7 and 7.9Hz, 1H), 8.72 (dd, $J$ = 1.3 and 8.6Hz, 1H), 11.08 (br.s, 1H).	54

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ データ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	収率 (%)
45	168	(※) 1.87 (quint, $J = 6.3\text{Hz}$ , 2H), 2.23 (q, $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.76 (s, 2H), 4.08 (t, $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 5.01 (d, $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 5.08 (dd, $J = 2.0$ and $17.2\text{Hz}$ , 1H), 5.82-5.97 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.25 (dd, $J = 2.6$ and $8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.33-7.40 (m, 4H), 7.58 (t, $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (d, $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.85 (d, $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.96 (dd, $J = 1.7$ and $8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.51 (dd, $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 11.14 (br.s, 1H), 13.54 (br.s, 1H).	89
46	144	1.61 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 2.08-2.14 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.64 (d, $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 5.11 (br., 1H), 5.56 (t, $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.03-7.07 (m, 3H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 3H), 7.53 (t, $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (d, $J = 9.6\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (d, $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (dd, $J = 1.7$ and $7.9\text{Hz}$ , 1H), 8.72 (d, $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 11.07 (br.s, 1H).	37

実施例	化合物	<sup>1</sup> H-NMR データ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)
47	145	(※) 1.57 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.02-2.13 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 4.65 (d, J = 6.3Hz, 2H), 5.08 (br., 1H), 5.49 (t, J = 6.9Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 2.3 and 8.9Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 4H), 7.58 (t, J = 8.6Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.7 and 7.9Hz, 1H), 8.51 (d, J = 7.9Hz, 1H), 11.14 (br.s, 1H), 13.50 (br.s, 1H).	66
48	233	3.75 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.02-7.11 (m, 3H), 7.20-7.26 (m, 3H), 7.32-7.56 (m, 9H), 7.62 (d, J = 9.6Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.9Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 1.7 and 8.2Hz, 1H), 8.73 (dd, J = 1.0 and 8.3Hz, 1H), 11.08 (br.s, 1H).	72
49	234	(※) 3.74 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.12 (t, J = 7.3Hz, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.30-7.58 (m, 10H), 7.75 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 1.3 and 7.9Hz, 1H), 8.50 (d, J = 7.9Hz, 1H).	78



実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ データ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	収率 (%)
50	223	2.17 (quint, $J = 6.3\text{Hz}$ , 2H), 2.86 (t, $J = 7.3\text{Hz}$ , 2H), 3.75 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.07 (t, $J = 6.3\text{Hz}$ , 2H), 7.03-7.11 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.13-7.38 (m, 10H), 7.54 (dt, $J = 1.7$ and $7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (d, $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (d, $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 8.00 (dd, $J = 1.7$ and $7.9\text{Hz}$ , 1H), 8.73 (dd, $J = 1.0$ and $8.6\text{Hz}$ , 1H), 11.08 (br. s, 1H).	59
51	224	(※) 2.03-2.14 (m, 2H), 2.79 (t, $J = 7.3\text{Hz}$ , 2H), 3.76 (s, 2H), 4.07 (t, $J = 6.3\text{Hz}$ , 2H), 7.03 (d, $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.11-7.40 (m, 12H), 7.52-7.60 (m, 1H), 7.75 (d, $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.83 (d, $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.96 (dd, $J = 1.7$ and $7.9\text{Hz}$ , 1H), 8.51 (d, $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 11.18 (br. s, 1H).	86
52	136	3.75 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 7.03-7.10 (m, 3H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 3H), 7.46-7.71 (m, 6H), 7.84-7.90 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 8.00 (dd, $J = 1.7$ and $7.9\text{Hz}$ , 1H), 8.72 (d, $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 11.07 (br. s, 1H).	23
53	137	(※) 3.76 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 7.03 (d, $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.14 (d, $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 8.6\text{Hz}$ , 3H), 7.51-7.66 (m, 5H), 7.78 (d, $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.86 (d, $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.93-7.98 (m, 4H), 8.05 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 11.17 (br. s, 1H), 13.56 (br. s, 1H).	30

実施例	化合物	<sup>1</sup> H-NMR データ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)
54	21	3.94 (s, 3H), 7.11 (t, J = 7.3Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.49-7.63 (m, 4H), 7.79-7.89 (m, 3H), 7.94 (d, J = 8.6Hz, 2H), 8.04 (d, J = 1.3Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 1.7 and 8.3Hz, 1H), 8.91 (d, J = 7.9Hz, 1H), 12.02 (br. s, 1H).	83
55	22	7.15 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.49-7.65 (m, 4H), 7.80-7.92 (m, 5H), 8.04 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 2.0 and 8.3Hz, 1H), 8.93 (d, J = 8.3Hz, 1H), 11.84 (br. s, 1H).	91
56	27	3.92 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 7.09 (t, J = 7.3Hz, 1H), 7.22-7.48 (m, 5H), 7.56-7.64 (m, 2H), 7.76-7.82 (m, 3H), 7.99 (d, J = 7.9Hz, 2H), 8.06 (dd, J = 1.3 and 8.3Hz, 1H), 8.93 (d, J = 8.6Hz, 1H), 12.01 (br. s, 1H).	100
57	29	4.22 (s, 2H), 7.15 (t, J = 8.3Hz, 1H), 7.24-7.50 (m, 5H), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.77-7.83 (m, 3H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.14 (dd, J = 1.7 and 7.9Hz, 1H), 8.96 (d, J = 7.9Hz, 1H), 11.80 (br, s. 1 H).	79

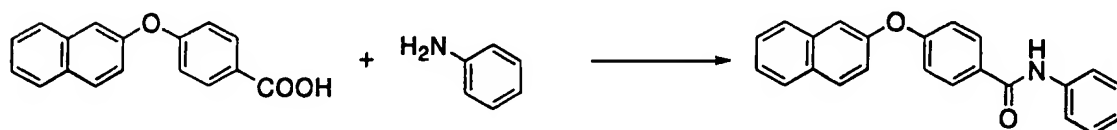
実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ データ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	収率 (%)
58	36	3.95 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 7.09-7.15 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.34 (dt, $J = 1.3$ and 7.9Hz, 1H), 7.44 (dt, $J = 1.3$ and 7.9Hz, 1H), 7.57-7.65 (m, 3H), 7.72 (d, $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (d, $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 8.06-8.11 (m, 3H), 8.94 (d, $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 12.07 (br. s, 1H).	60
59	37	5.28 (s, 2H), 7.17-7.45 (m, 5H), 7.63-7.80 (m, 6H), 8.07 (d, $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 8.15 (dd, $J = 1.7$ and 7.9Hz, 1H), 8.95-8.99 (m, 1 H), 11.90 (s, 1 H).	85
60	99	3.78 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 7.06 (t, $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.40-7.55 (m, 6H), 7.70-7.78 (m, 3H), 7.99 (dd, $J = 1.7$ and 8.2Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 11.10 (br. s, 1H).	65
61	100	3.81 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.98 (t, $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 4H), 7.50-7.56 (m, 3H), 7.65-7.77 (m, 3H), 8.03 (dd, $J = 1.7$ and 7.9Hz, 1H), 8.74 (dd, $J = 1.0$ and 8.6 Hz, 1 H), 10.68 (br. s, 1 H).	76

実施例	化合物	<sup>1</sup> H-NMR データ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)
62	38	3.96 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 7.12 (dt, J = 1.3 and 8.3Hz, 1H), 7.38-7.50 (m, 5H), 7.60 (dt, J = 1.7 and 8.6Hz, 1H), 7.69-7.80 (m, 4H), 7.95 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.7Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 1.7 and 7.9Hz, 1H), 8.92 (d, J = 8.6Hz, 1H), 12.01 (br. s, 1H).	87
63	39	4.26 (s, 2H), 7.15 (t-like, 1H), 7.29-7.47 (m, 5H), 7.63-7.80 (m, 5H), 7.92-7.95 (m, 2H), 8.13 (dd, J = 1.7 and 7.9Hz, 1H), 8.93-8.96 (m, 1H), 11.84 (s, 1H).	22
64	40	3.99 (s, 3H), 7.17 (t, J = 8.6Hz, 1H), 7.55-7.68 (m, 3H), 7.92-8.02 (m, 6H), 8.12 (dd, J = 1.3 and 7.9Hz, 1H), 8.18-8.28 (m, 3H), 8.96 (d, J = 8.6Hz, 1H), 12.21 (br. s, 1H).	79
65	41	7.18-7.24 (m, 1H), 7.58-7.70 (m, 3H), 7.92-8.01 (m, 6H), 8.17 (d, J = 8.6Hz, 3H), 8.28 (s, 1H), 8.99 (d, J = 8.3Hz, 1H), 12.04 (br. s, 1H).	79
66	42	3.96 (s, 3H), 7.15 (t, J = 7.3Hz, 1H), 7.50-7.70 (m, 5H), 7.90-8.20 (m, 8H), 8.92 (d, J = 7.6Hz, 1H), 12.10 (s, 1H).	90
67	43	(※) 7.24 (t, J = 7.3Hz, 1H), 7.50-7.70 (m, 5H), 7.95 (d, J = 8.3Hz, 2H), 8.00-8.10 (m, 5H), 8.11 (d, J = 1.7Hz, 1H), 8.68 (d, J = 8.3Hz, 1H), 12.30 (s, 1H), 13.80 (br. s, 1H).	69

実施例	化合物	<sup>1</sup> H-NMR データ (CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)
68	44	3.45 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.47 (s, 1H), 7.11 (t, J = 7.3Hz, 1H), 7.41-7.52 (m, 3H), 7.55-7.64 (m, 3H), 7.73-7.85 (m, 4H), 8.00-8.09 (m, 3H), 8.92 (d, J = 8.3Hz, 1H), 12.01 (br. s, 1H).	100
69	45	3.45 (s, 3H), 5.48 (s, 1H), 7.15 (t, J = 7.3Hz, 1H), 7.40-7.68 (m, 6H), 7.80-7.85 (m, 4H), 8.00 (d, J = 8.2Hz, 2H), 8.14 (d, J = 7.9Hz, 1H), 8.95 (d, J = 8.6Hz, 1H), 11.82 (br. s, 1H).	80

## [実施例 70]

N-フェニル-4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸アミド (化合物 No. 5) の製造



窒素雰囲気下、4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸 53 mg (0.20 mmol) を乾燥塩化メチレン 5 mL に懸濁後、これに塩化オキザリル 56 mg (0.44 mmol)、次いで DMF をピペットで 1 滴加え、35℃で 1.5 時間攪拌した。反応液をエバポレーターで濃縮し、残渣を乾燥塩化メチレン 5 mL に溶解した。窒素雰囲気下、この溶液をアニリン 19 mg (0.20 mmol) とトリエチルアミン 22 mg (0.22 mmol) の乾燥塩化メチレン溶液 (5 mL) に氷冷下で滴下し、そのまま 4 時間、さらに室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 20 :

1) で精製すると、N-フェニル- (4- (2-ナフチルオキシ) 安息香酸アミド) 27 mg (収率40%) が得られた。無色固体。

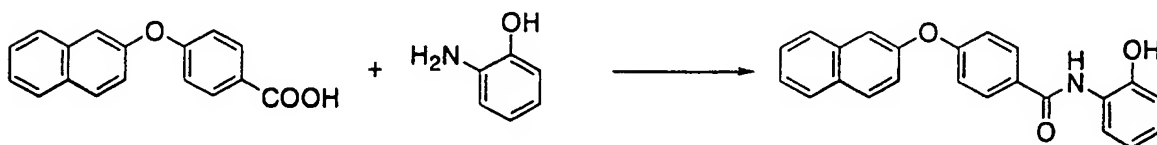
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):

7.10-7.18 (m, 3H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.34-7.53 (m, 4H), 7.62-7.65  
5 (m, 2H), 7.74-7.77 (m, 2H), 7.86-7.90 (m, 3H).

### [実施例71]

2- (4- (2-ナフチルオキシ) 安息香酸アミド) フェノール (化合物N  
o. 6) の製造

10



窒素雰囲気下、4- (2-ナフチルオキシ) 安息香酸 144 mg (0.5  
4 mmol) を乾燥塩化メチレン 5 mL に懸濁後、これに塩化オキザリル 7  
15 6 mg (0.60 mmol)、次いで DMF をピペットで 1 滴加え、35℃  
で 1.5 時間攪拌した。反応液をエバポレーターで濃縮し、残渣を乾燥塩化  
メチレン 9 mL に溶解した。窒素雰囲気下、この溶液を o-アミノフェノール  
59 mg (0.54 mmol) と乾燥ピリジン 3 mL の乾燥塩化メチレン  
溶液 (6 mL) に氷冷下で滴下し、そのまま 1.5 時間、さらに室温で 3 日  
20 間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで 2 回抽出した。有機層を飽  
和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣を  
シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20 : 1 -  
10 : 1) で精製すると、2- (4- (2-ナフチルオキシ) 安息香酸アミ  
ド) フェノール 147 mg (収率 76%) が得られた。無色固体。

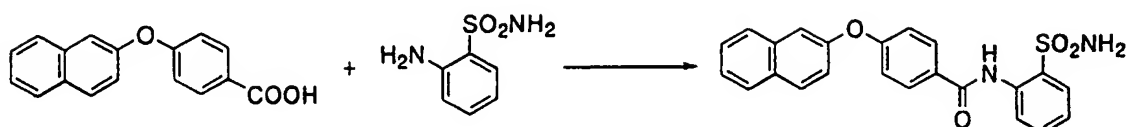
25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):

6.89-6.96 (m, 1H), 7.03-7.23 (m, 5H), 7.28-7.29 (m, 1H), 7.44-7.76  
(m, 3H), 7.78-7.79 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.85-7.94 (m, 4H), 8.67 (s,

1H).

## [実施例72]

2- (4- (2-ナフチルオキシ) 安息香酸アミド) ベンゼンスルホンアミ  
 5 ド (化合物No. 7) の製造



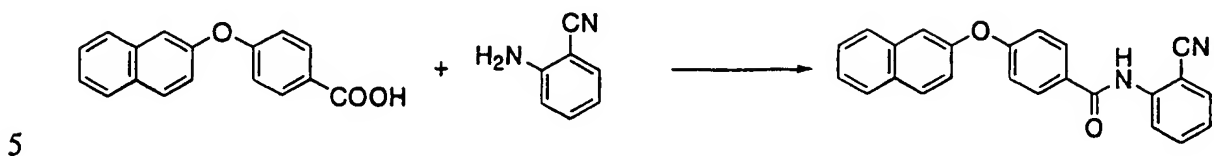
窒素雰囲気下、4- (2-ナフチルオキシ) 安息香酸 132 mg (0.5  
 10 mmol) を乾燥塩化メチレン 5 mL に懸濁後、これに塩化オキザリル 70  
 mg (0.55 mmol)、次いで DMF をピペットで 1 滴加え、35℃で  
 2 時間攪拌した。反応液をエバポレーターで濃縮し、残渣を乾燥塩化メチレ  
 ン 5 mL に溶解した。窒素雰囲気下、この溶液を o-アミノベンゼンスルホ  
 ンアミド 86 mg (0.5 mmol) と乾燥ピリジン 2 mL の乾燥塩化メチ  
 15 レン溶液 (4 mL) に氷冷下で滴下し、そのまま 4 時間、さらに室温で終夜  
 攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで 2 回抽出した。有機層を飽和  
 食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をベ  
 ンゼン/酢酸エチル (8 mL / 3 mL) の混合溶媒から再結晶すると、2-  
 (4- (2-ナフチルオキシ) 安息香酸アミド) ベンゼンスルホンアミド 1  
 20 12 mg (収率 54%) が得られた。無色粒状晶。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):

7.23 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.26-7.38 (m, 2H), 7.46-7.68 (m, 4H), 7.90  
 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 8.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H),  
 8.46 (dd, J = 1.0 and 8.6 Hz, 1H).

## [実施例 73]

2-(4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸アミド)ベンゾニトリル(化合物No. 8)の製造



窒素雰囲気下、4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸264mg(1.0mmol)を乾燥塩化メチレン5mLに懸濁後、これに塩化オキザリル140mg(1.1mmol)、次いでDMFをピペットで1滴加え、35℃で  
10 2時間攪拌した。反応液をエバポレーターで濃縮し、残渣を乾燥塩化メチレン7mLに溶解した。窒素雰囲気下、この溶液をアントラニロニトリル118mg(1.0mmol)とトリエチルアミン111mg(1.1mmol)の乾燥塩化メチレン溶液(5mL)に氷冷下で滴下し、そのまま4時間、さらに室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで2回抽出し  
15 た。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=20:1-5:1)で精製すると、2-(4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸アミド)ベンゾニトリル263mg(収率72%)が得られた。無色固体。

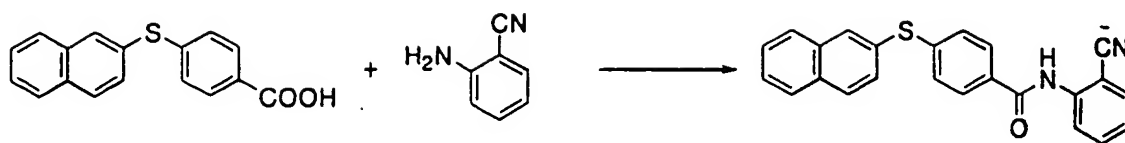
20 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):

7.15 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.18-7.30 (m, 2H), 7.46-7.54 (m, 3H), 7.61-7.69 (m, 2H), 7.76-7.79 (m, 1H), 7.85-7.96 (m, 4H), 8.34 (br. s, 1H), 8.61 (d, J = 8.6Hz, 1H).

## 25 [実施例 74]

2-(4-(2-ナフチルチオ)安息香酸アミド)ベンゾニトリル(化合物No. 23)の製造





4 - (2 - ナフチルチオ) 安息香酸 280 mg (1.0 mmol) を原料  
5 に用い、実施例 73 と同様にして題記化合物 104 mg (収率 27%) を得た。

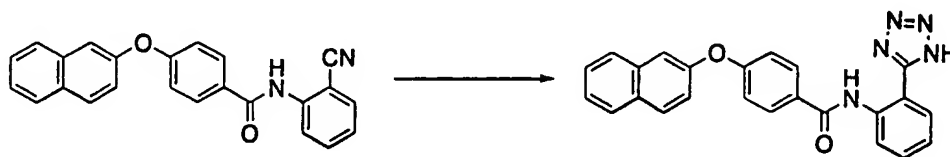
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):

7.21 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.49-7.68 (m, 4H),  
7.78-7.89 (m, 4H), 8.06 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.31 (br. s, 1H), 8.59 (d,  
10 J = 8.6 Hz, 1H).

#### [実施例 75]

1 - (4 - (2 - ナフチルオキシ) 安息香酸アミド) - 2 - (テトラゾール  
- 5 - イル) ベンゼン (化合物 No. 9) の製造

15



実施例 73 で得られた 2 - (4 - (2 - ナフチルオキシ) 安息香酸アミ  
ド) ベンゾニトリル 109 mg (0.30 mmol)、塩化アンモニウム 4  
20 8 mg (0.9 mmol)、アジ化ナトリウム 59 mg (0.9 mmol)  
を乾燥 DMF 3 mL に懸濁し、この懸濁液を 80℃ で 24 時間攪拌した。反  
応液に水 5 mL と 5 M 塩酸 5 mL を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機  
層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。  
残渣をアセトニトリル 15 mL から再結晶すると、1 - (4 - (2 - ナフチ  
25 ルオキシ) 安息香酸アミド) - 2 - (テトラゾール - 5 - イル) ベンゼンが

7 6

92 mg (収率 75%) 得られた。無色針状晶。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm):

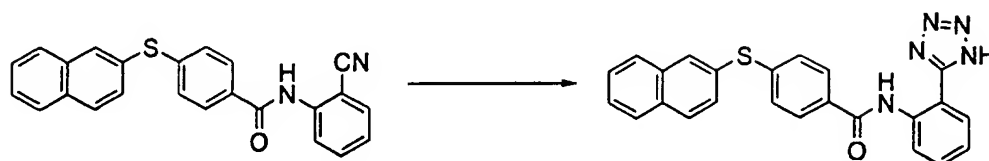
7.15-7.21 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.43-7.53 (m, 3H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.78-8.01 (m, 4H), 8.14-8.19 (m, 2H), 8.76-8.81 (m, 1H).

5

[実施例 76]

1 - (4 - (2 - ナフチルチオ) 安息香酸アミド) - 2 - (テトラゾール-5-イル) ベンゼン (化合物 No. 24) の製造

10



実施例 74 で得られた 2 - (4 - (2 - ナフチルチオ) 安息香酸アミド) ベンゾニトリル 50 mg (0.13 mmol) を原料に使い、実施例 75 と同様にして題記化合物が 43 mg (収率 77%) 得られた。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm):

7.42 (t,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.57-7.70 (m, 4H), 8.00-8.09 (m, 6H), 8.24 (d,  $J = 1.7\text{Hz}$ , 1H), 8.57 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 11.56 (br. s, 1H).

20

[実施例 77]

2 - (3 - アミノ - 4 - (2 - ナフチルオキシ) 安息香酸アミド) 安息香酸メチル (化合物 No. 15) の製造



25

実施例5で得られた2-(4-(2-ナフチルオキシ)-3-ニトロ安息香酸アミド)安息香酸メチル350mg(0.79mmol)(化合物No. 12)を酢酸エチル20mLに溶解し、これに10%Pd/Cを97mg加えた。系を水素雰囲気下にして室温で4時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-2:1)で精製すると、2-(3-アミノ-4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸アミド)安息香酸メチル200mg(収率61%)が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):

10 3.95 (s, 3H), 6.95 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.0Hz, 1H),  
7.30 (dd, J = 2.3 and 8.9Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 2.3 and 8.2Hz, 2H),  
7.40-7.50 (m, 3H), 7.57 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 1.4 and  
8.6Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.84 (t, J = 8.0Hz, 2H), 8.07  
15 (dd, J = 1.5 and 8.7Hz, 1H), 8.92 (d, J = 1.3 and 8.3Hz, 1H), 11.90  
(s, 1H).

#### [実施例78]

2-(3-アミノ-4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸アミド)安息香酸  
(化合物No. 16)の製造

20



実施例77で得られた2-(3-アミノ-4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸アミド)安息香酸メチル200mg(0.48mmol)を原料に用い、実施例2と同様にして題記化合物51mg(収率26%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):

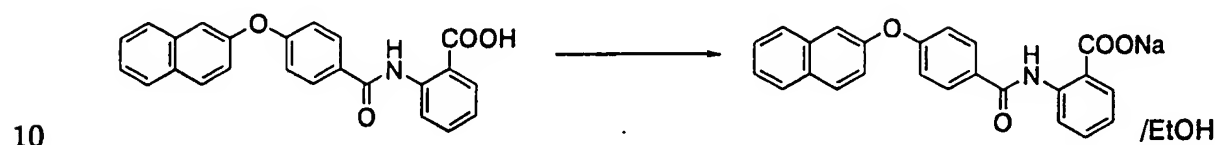
5.40 (br.s, 2H), 6.96 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.10-7.30 (m, 2H), 7.30-

7.35 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.63 (dt,  $J = 1.5$  and  $7.6\text{Hz}$ , 1H),  
 7.82 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.90 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.96 (d,  $J = 9.8\text{Hz}$ ,  
 1H), 8.05 (dd,  $J = 1.5$  and  $7.8\text{Hz}$ , 1H), 8.73 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H),  
 12.20 (s, 1H).

5

[実施例79]

2-(4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸アミド)安息香酸(化合物No.  
 4)ナトリウム塩1エタノール和物の製造



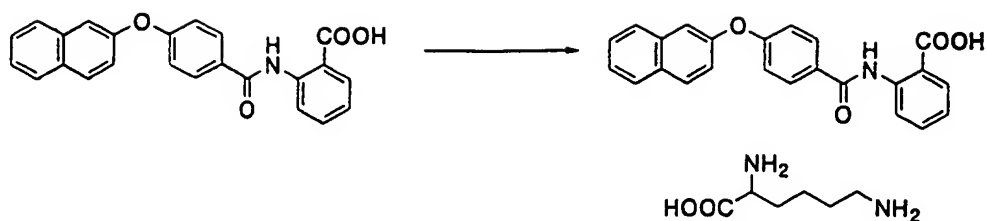
実施例2で得た2-(4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸アミド)安息  
 香酸10.35g(27.0mmol)をエタノール250mLに加熱溶解  
 した。この溶液に2Mの水酸化ナトリウム水溶液13.77mL(27.5  
 15 4mmol)を加えて室温で10分間攪拌し、その後、終夜静置した。析出  
 した無色固体を濾取すると、題記化合物が10.15g(収率83%)得ら  
 れた。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):

1.07 (t,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 3H), 3.44-3.47 (m, 2H), 4.30-4.32 (m, 1H), 6.97  
 20 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.17 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 7.30 (t,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H),  
 7.35 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.87 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H),  
 7.94 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.02 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 8.09 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ,  
 2H), 8.69 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 15.66 (br.s, 1H).

25 [実施例80]

2-(4-(2-ナフチルオキシ)安息香酸アミド)安息香酸(化合物No.  
 4)リシン塩の製造



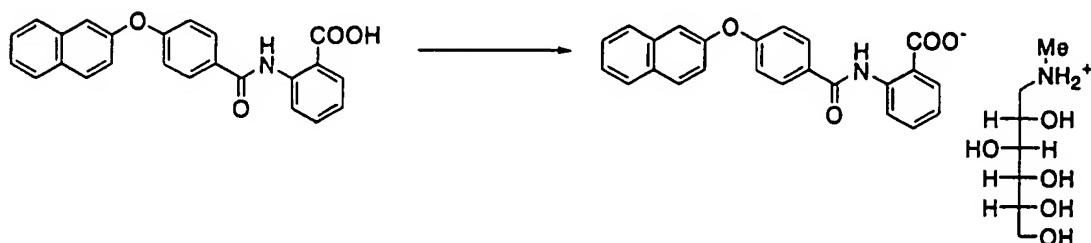
実施例 2 で得た 2 - ( 4 - ( 2 - ナフチルオキシ ) 安息香酸アミド ) 安息香酸 192 mg ( 0.5 mmol ) をエタノール ( 6 mL ) に溶解し、この  
5 溶液にリシン ( L - Lysine, free base ) 73 mg ( 0.5 mmol ) のメタノール溶液 ( 3 mL ) を加えて室温で 5 分間攪拌し、その後 6 時間静置した。析出した無色固体を濾取すると、題記化合物が 247 mg ( 収率 93 % ) 得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm):

10 1.40-1.58 (m, 2H), 1.58-1.73 (m, 2H), 1.78-1.90 (m, 2H), 2.86-2.97 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 1H), 7.03-7.19 (m, 3H), 7.23-7.32 (m, 1H), 7.39-7.53 (m, 4H), 7.75-7.83 (m, 1H), 7.83-7.98 (m, 2H), 8.05-8.17 (m, 3H), 8.65-8.73 (m, 1H).

#### 15 [実施例 81]

2 - ( 4 - ( 2 - ナフチルオキシ ) 安息香酸アミド ) 安息香酸 ( 化合物 No. 4 ) N - メチル - D - グルカミン塩の製造



実施例 2 で得た 2 - ( 4 - ( 2 - ナフチルオキシ ) 安息香酸アミド ) 安息香酸 383 mg ( 1.0 mmol ) をエタノール ( 12 mL ) に溶解し、この溶液に N - メチル - D - グルカミン 195 mg ( 1.0 mmol ) の水溶

液 (1 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液をガラスフィルターでろ過して微少の不溶物を除いた後、ろ液を濃縮した。残渣の水飴状物を水 20 mL とメタノール 1 mL の混合溶媒に溶解し、これを凍結乾燥すると、無色パウダー状の題記化合物が 542 mg (収率 94%) 得られた。

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):

2.49-2.51 (m, 5H), 2.89-3.07 (m, 2H), 3.38-3.47 (m, 3H), 3.57-3.61 (m, 1H), 3.66-3.67 (m, 1H), 3.86 (br.s, 1H), 4.40-4.44 (br.s, 1H), 4.58 (br.s, 1H), 5.43 (br.s, 1H), 6.98 (t,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.20 (d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 2H), 7.22-7.39 (m, 2H), 7.45-7.57 (m, 3H), 7.87-8.09 (m, 10 6H), 8.64 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H).

### [実施例 82]

1 - (4 - (2 - ナフチルオキシ) 安息香酸アミド) - 2 - (テトラゾール - 5 - イル) ベンゼン (化合物 No. 9) ナトリウム塩の製造

15



実施例 75 で得た 1 - (4 - (2 - ナフチルオキシ) 安息香酸アミド) - 2 - (テトラゾール - 5 - イル) ベンゼン 732 mg (1.80 mmol) をエタノール 80 mL に加熱溶解し、この溶液に 2 M の水酸化ナトリウム水溶液 0.897 mL (1.80 mmol) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣の透明フィルムを蒸留水 30 mL に溶解した。この溶液をフィルター (0.45  $\mu\text{m}$ ) でろ過した後、ろ液を凍結乾燥すると、無色パウダー状の題記化合物が 767 mg (収率 99%) 得られた。

25  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):

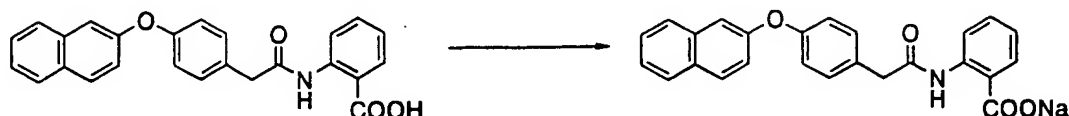
7.15 (td,  $J = 1.5$  and  $7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (dt,  $J = 2.9$  and  $8.8\text{Hz}$ , 2H),

7.31 (td,  $J = 1.5$  and  $8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (dd,  $J = 2.5$  and  $8.8\text{Hz}$ , 1H),  
 7.47-7.54 (m, 2H), 7.60 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.90 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H),  
 7.90 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.96 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 8.03 (d,  $J = 9.3\text{Hz}$ ,  
 1H), 8.25-8.30 (m, 3H), 8.79 (dd,  $J = 1.0$  and  $8.3\text{Hz}$ , 1H), 13.39  
 5 (br.s, 1H).

### [実施例 83]

2 - (4 - (2 - ナフチルオキシ) フェニル酢酸アミド) 安息香酸 (化合物  
 No. 59) ナトリウム塩の製造

10



実施例 9 で得た 2 - (4 - (2 - ナフチルオキシ) フェニル酢酸アミド)  
 安息香酸 9.538 g (24.00 mmol) (化合物 No. 59) をエタ  
 15 ノール 100 mL に加熱溶解し、この溶液に 2 M の水酸化ナトリウム水溶液  
 11.976 mL (24.00 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌し  
 た。反応液を濃縮し、残渣の透明フィルムを蒸留水 200 mL に溶解した。  
 この溶液をフィルター (0.45  $\mu\text{m}$ ) でろ過した後、ろ液を凍結乾燥する  
 と、無色パウダー状の題記化合物が 9.97 g (収率 99%) 得られた。

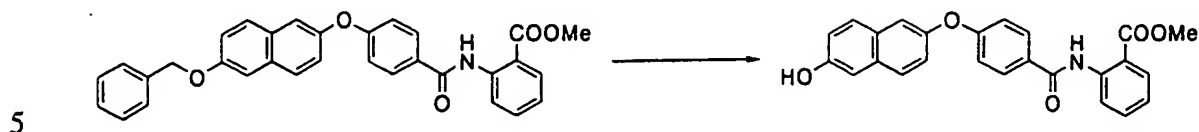
20  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):

3.65 (s, 2H), 6.95 (t,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.25  
 (t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.37-7.53 (m, 5H), 7.93 (t,  $J$   
 =  $7.3\text{Hz}$ , 2H), 7.99 (d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 2H), 8.46 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H),  
 14.80-14.91 (m, 1H).

25

## [実施例 84]

2- (4- (6-ヒドロキシ-2-ナフチルオキシ) 安息香酸アミド) 安息香酸メチル (化合物No. 213) の製造



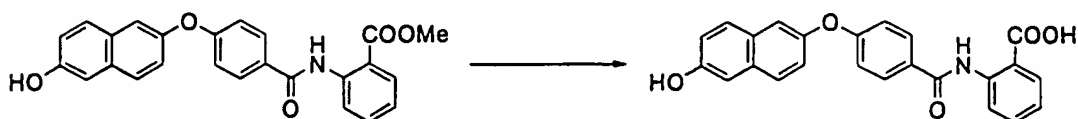
実施例 32 で得られた 2- (4- (6-ベンジルオキシ-2-ナフチルオキシ) 安息香酸アミド) 安息香酸メチル (化合物No. 225) 1.35 g (2.68 mmol) を THF 50 mL に溶解し、これに 10% Pd/C を  
 10 630 mg 加えた。系を水素雰囲気下にし、室温で 32 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮すると、2- (4- (6-ヒドロキシ-2-ナフチルオキシ) 安息香酸アミド) 安息香酸メチル 1.04 g (収率 94%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):

15 3.88 (s, 3H), 5.26 (br. s, 1H), 6.90-7.20 (m, 6H), 7.35 (br. s, 1H), 7.50-7.70 (m, 3H), 7.90-8.05 (m, 3H), 8.84 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 11.95 (br. s, 1H).

## [実施例 85]

20 2- (4- (6-ヒドロキシ-2-ナフチルオキシ) 安息香酸アミド) 安息香酸 (化合物No. 214) の製造



25 実施例 84 で得られた 2- (4- (6-ヒドロキシ-2-ナフチルオキシ) 安息香酸アミド) 安息香酸メチル (化合物No. 213) 1.04 g



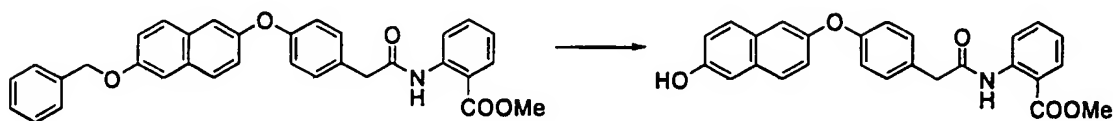
(2.52 mmol) を原料に用い、実施例 2 と同様にして、題記化合物を 0.78 g (収率 78%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):

7.05-7.20 (m, 6H), 7.24 (s, 1H), 7.60 (dt, J = 2.0 and 9.0Hz, 1H),  
 5 7.74 (dd, J = 9.0 and 13.0Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.9Hz, 2H), 8.03 (dd,  
 J = 1.7 and 8.0Hz, 1H), 8.28 (d, J = 9.0Hz, 1H), 9.70 (s, 1H), 12.20  
 (br.s, 1H), 13.70 (br.s, 1H).

### [実施例 86]

10 2-(4-(6-ヒドロキシ-2-ナフチルオキシ)フェニル酢酸アミド)  
 安息香酸メチル (化合物 No. 217) の製造



15 実施例 48 で得られた 2-(4-(6-ベンジルオキシ-2-ナフチルオキシ)フェニル酢酸アミド)安息香酸メチル (化合物 No. 233) 50 mg (0.097 mmol) を原料に用い、実施例 84 と同様にして題記化合物 22 mg (収率 53%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):

20 3.76 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 5.26 (br.s, 1H), 7.02-7.15 (m, 5H), 7.22  
 (dd, J = 2.3 and 8.9Hz, 1H), 7.31-7.37 (m, 3H), 7.53 (dt, J = 1.7  
 and 8.9Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.9Hz, 1H),  
 8.01 (dd, J = 1.7 and 8.3Hz, 1H), 8.72 (d, J = 8.3Hz, 1H), 11.10  
 (br.s, 1H).

25

### [実施例 87]

2-(4-(6-ヒドロキシ-2-ナフチルオキシ)フェニル酢酸アミド)

## 安息香酸（化合物No. 218）の製造



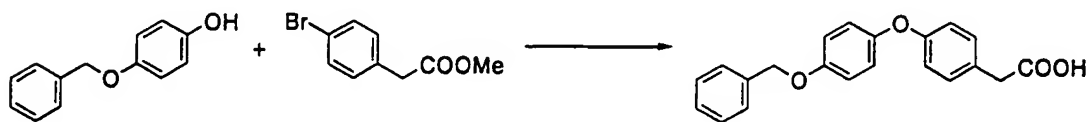
- 5 実施例86で得られた2-（4-（6-ヒドロキシ-2-ナフチルオキシ）フェニル酢酸アミド）安息香酸メチル（化合物No. 217）22mg（0.05mmol）を原料に用い、実施例2と同様にして題記化合物を9mg（収率42%）得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):

- 10 3.83 (s, 2H), 7.07-7.28 (m, 6H), 7.41-7.46 (m, 3H), 7.65 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.9Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 1.3 and 7.9Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.3Hz, 1H), 9.72 (s, 1H), 11.24 (br.s, 1H), 13.65 (br.s, 1H).

15 [参考例1]

4-（4-ベンジルオキシフェノキシ）フェニル酢酸の合成



- 20 ハイドロキノンモノベンジルエーテル（8.01g、40mmol）にベンゼン（100mL）およびメタノール（25mL）を加え、さらに28%ナトリウムメチラート7.3mL（38mmol）をゆっくり滴下し、室温で1時間攪拌した。この反応液を濃縮した後、ピリジン（100mL）、4-ブロモフェニル酢酸メチルエステル9.16g（40mmol）、および
- 25 塩化第一銅1.25g（12mmol）を加え、この混合物を120℃で30時間加熱攪拌した。得られた反応混合物を塩酸で中和し、生成物を酢酸エ

チルで抽出し、抽出物を乾燥、濃縮した。得られた濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、目的化合物のメチルエステル 4.76 g (13.7 mmol) を得た。収率 36%。

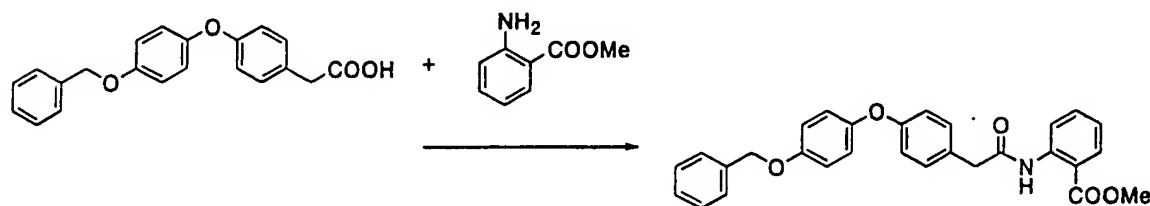
このメチルエステル化合物 4.76 g (13.7 mmol) を、THF (10 mL) に溶解し、これにメタノール (5 mL) と 4 M 水酸化リチウム水溶液 (5 mL) を加え、この反応混合液を室温で 4 時間攪拌した。反応完了後、得られた反応液を塩酸で中和し、液量が半分になるまで濃縮した。生成した結晶を濾取し、乾燥し、目的化合物 4.31 g (12.9 mmol) を得た。収率 94%。

10

### [実施例 88]

2-(4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)フェニルアセタミド)安息香酸メチルエステル (化合物 No. 315) の製造

15



窒素ガス雰囲気下、参考例 1 で得られた 4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)フェニル酢酸メチルエステル 4.30 g (12.9 mmol) に塩化メチレン (70 mL) を加え、さらに塩化オキザリル 2.13 g (16.8 mmol) を加え、この反応混合液を 50℃ で 3 時間加熱攪拌した。得られた反応液を濃縮し、濃縮物を乾燥塩化メチレン (60 mL) に溶解した。得られた溶液を氷冷し、これに安息香酸メチルエステル 1.80 g (12.3 mmol) を添加した。さらにトリエチルアミン 1.80 g (18.1 mmol) を添加して 50℃ で 1 時間攪拌し、さらに室温で一夜攪拌した。得られた反応液を水洗し、反応生成物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を乾燥、濃

25

縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、目的化合物 4.29 g (9.2 mmol) を得た。収率 75%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm):

3.72(s, 2H), 3.87(s, 3H), 5.04(s, 2H), 6.91-7.02(m, 6H), 7.06(td, J  
5 = 8.6Hz, 1.6Hz, 1H), 7.24-7.46(m, 7H), 7.52(td, J = 8.0Hz, 1.6Hz,  
1H), 7.99(dd, J = 8.2Hz, 1.6Hz, 1H), 8.71(dd, J = 8.6Hz, 1.3Hz, 1H),  
11.03(brs, 1H)

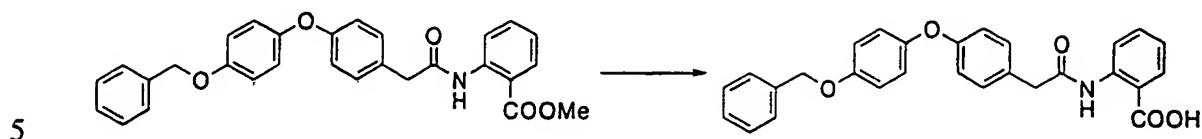
[実施例 89-93]

10 以下の表に記載した化合物 (化合物 No. 313、317、319、321、および 324 を実施例 88 と同様の方法によって合成した。表中にこれらの化合物の収率および NMR 測定結果を示す。

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ データ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm)	収率 (%)
89	313	3.74 (2H, s), 3.85 (3H, s), 4.03 (2H, s), 6.91 (2H, d, $J = 8.57\text{Hz}$ ), 7.00 (2H, d, $J = 8.58\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, ddd, $J = 0.99, 7.25, 7.92\text{Hz}$ ), 7.19-7.26 (7H, m), 7.34 (2H, d, $J = 8.25\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, ddd, $J = 1.32, 7.26, 8.57\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, dd, $J = 1.32, 7.91\text{Hz}$ ), 8.72 (1H, d, $J = 8.58\text{Hz}$ ), 11.05 (1H, br).	63
90	317	3.74 (2H, s), 3.84 (3H, s), 5.02 (2H, s), 6.62-6.74 (3H, m), 7.03 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, t, $J = 8.2\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.37-7.40 (5H, m), 7.47 (1H, dd, $J = 8.9$ and $2.6\text{Hz}$ ), 7.95 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$ ), 8.72 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$ ), 10.95 (1H, sbr).	46
91	319	3.75 (2H, s), 3.84 (3H, s), 5.02 (2H, s), 6.61-6.78 (4H, m), 7.03 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, t, $J = 8.2\text{Hz}$ ), 7.33 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.33-7.38 (5H, m), 7.97-8.03 (1H, m), 8.56 (1H, dd, $J = 11.9$ and $2.6\text{Hz}$ ).	55
92	321	2.31 (3H, s), 3.73 (2H, s), 3.83 (3H, s), 5.01 (2H, s), 6.61-6.73 (3H, m), 7.02 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, t, $J = 8.2\text{Hz}$ ), 7.31-7.41 (8H, m), 7.78 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$ ), 8.60 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 10.93 (1H, sbr).	47
93	324	3.72 (2H, s), 3.81 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.88-7.10 (7H, m), 7.14-7.28 (5H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.25\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, ddd, $J = 1.65, 7.26, 8.58\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, dd, $J = 1.65, 7.92\text{Hz}$ ), 8.72 (1H, d, $J = 8.25\text{Hz}$ ), 11.04 (1H, s).	89

## [実施例 94]

2- (4- (4-ベンジルオキシフェノキシ) フェニルアセトアミド) 安息香酸 (化合物 No. 316) の製造



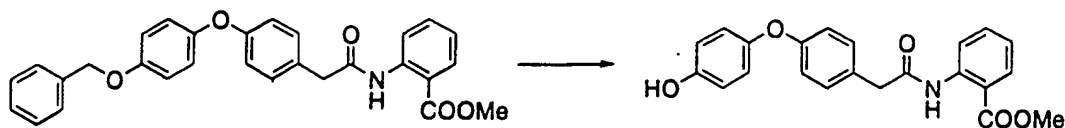
実施例 88 で得られた 4- (4-ベンジルオキシフェノキシ) フェニルアセトアミド安息香酸メチルエステル 278 mg (0.59 mmol) を THF (5 mL) に溶解した。この溶液にメタノール (5 mL) と 4 M 水酸化リチウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応完了後、得られた反応液を塩酸で中和し、その液量が半分になるまで濃縮した。濃縮液中に生成した結晶を濾取し、乾燥した。さらに、この結晶をアセトニトリルより再結晶して目的化合物 130 mg (0.29 mmol) を得た。収率 49%。

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):

3.74 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.87-6.99 (6H, m), 7.08 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.24-7.43 (7H, m), 7.57 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.75 (1H, d, J = 8.0 Hz), 10.77 (1H, brs).

## 20 [実施例 95]

2- (4- (4-ヒドロキシフェノキシ) フェニルアセトアミド) 安息香酸メチルエステル (化合物 No. 296) の製造



25

窒素ガス雰囲気下、実施例 88 で得られた 2- (4- (4-ベンジルオキシ

シフェノキシ) フェニルアセトアミド) 安息香酸メチルエステル 4. 20 g  
 (9.0 mmol) を酢酸エチル (17 mL) に溶解した。この溶液に 1-  
 0%パラジウム炭素 (800 mg) を加えて反応混合物を調製した。前記窒  
 素ガスを水素ガスにより置換し、反応混合物を室温で 32 時間攪拌した。得  
 5 られた反応液をセライト上で濾過し、濃縮した。得られた濃縮物を酢酸エチル  
 より再結晶して目的化合物 2. 26 g (6.0 mmol) を得た。収率 6  
 6%。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):

3.70 (2H, s), 3.78 (3H, s), 6.76 (2H, d, J = 8.9Hz), 6.88 (4H, d-li  
 10 ke, J = 8.6Hz), 7.18 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.  
 59 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.89 (1H, dd, J = 7.9Hz, 1.7Hz), 8.29 (1H, d,  
 J = 7.6Hz), 9.31 (1H, s), 10.61 (1H, brs).

#### [実施例 96]

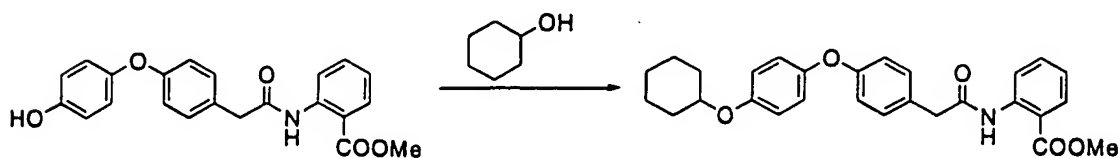
15 実施例 95 と同様の方法により、化合物 No. 294 を合成した。収率 9  
 3%。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):

3.98 (s, 3H), 6.92 (d, 2H, J = 8.91Hz), 7.01-7.15 (m, 4H), 7.32 (t,  
 1H, J = 8.24Hz), 7.76 (t, 1H, J = 8.56Hz), 8.02 (d, 2H, J = 8.59H  
 20 z), 8.10 (dd, 1H, J = 1.32, 7.91Hz), 8.65 (d, 1H, J = 8.26Hz), 9.57  
 (s, 1H), 11.63 (s, 1H).

#### [実施例 97]

2 - (4 - (4 - シクロヘキシルオキシフェノキシ) フェニルアセトアミ  
 25 ド) 安息香酸メチルエステル (化合物 No. 287) の製造



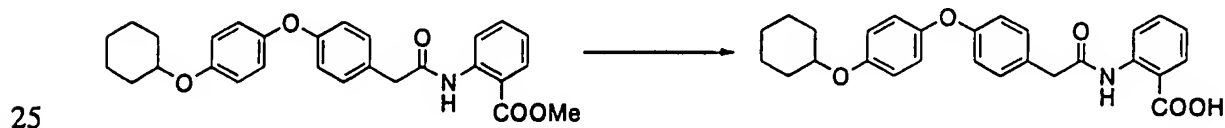
窒素ガス雰囲気下、実施例 95 で得られた 2- (4- (4-ヒドロキシフェノキシ) フェニルアセトアミド) 安息香酸メチルエステル 250 mg (0.66 mmol) の N-メチルモルホリン (4 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン 350 mg (1.3 mmol)、シクロヘキサノール 0.13 mL (1.3 mmol)、およびアゾジカルボン酸ジエチル 230 mg (1.3 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。この混合液に、さらにトリフェニルホスフィン 350 mg (1.3 mmol)、シクロヘキサノール 0.13 mL (1.3 mmol)、およびアゾジカルボン酸ジエチル 230 mg (1.3 mmol) を加え、得られた混合液を室温で 2 時間攪拌した。このエーテル化反応の完了後反応混合液中に生成した白色の沈澱物を濾過で除き、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して目的化合物 241 mg (0.53 mmol) を得た。収率 81%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):

1.10-1.60 (6H, m), 1.79-1.84 (2H, brm), 1.96-2.04 (2H, brm), 3.72 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.10-4.19 (1H, m), 6.86 (2H, d, J = 9.2 Hz), 6.96 (4H, d, J = 8.3 Hz), 7.06 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.52 (1H, td, J = 8.6 Hz, 1.7 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8.3 Hz, 1.7 Hz), 8.71 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 1.0 Hz), 11.03 (1H, brs).

#### [実施例 98]

2- (4- (4-シクロヘキシルオキシフェノキシ) フェニルアセトアミド) 安息香酸 (化合物 No. 288) の合成



実施例 97 で得られた 2- (4- (4-シクロヘキシルオキシフェノキシ



シ) フェニルアセトアミド) 安息香酸メチルエステル 240 mg (0.53 mmol) を THF (8 mL) に溶解した。この溶液にメタノール (5 mL) および 4 M 水酸化リチウム水溶液 (2 mL) を加え、得られた反応混合液を室温で 3 時間攪拌した。この加水分解反応完了後、得られた反応液を塩酸で中和し、その液量が半分になるまで濃縮した。この濃縮液から、反応生成物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を乾燥、濃縮した。得られた油状濃縮物をアセトニトリルにより再結晶し、目的化合物 (121 mg) を得た。収率 51%。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):

10 1.24-1.55 (6H, m), 1.65-1.75 (2H, brm), 1.85-1.95 (2H, brm), 3.72 (2H, s), 4.20-4.28 (1H, m), 6.89-6.96 (6H, m), 7.13 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 7.9 Hz, 1.7 Hz), 8.51 (1H, d, J = 8.3 Hz), 11.16 (1H, brs).

15 [実施例 99-111]

以下の表に示す化合物を実施例 97 と同様の方法によって合成した。各化合物の収率は、それに対応する原料ヒドロキシ体のモル量を基準にして算出した。

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm)	収率 (%)
99	291	1.56-1.68(m, 2H), 1.76-1.88 (m, 6H), 3.72 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.70 (brm, 1H), 6.83 (d, 2H, $J = 8.9\text{Hz}$ ), 6.96 (d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 6.97 (d, 2H, $J = 8.9\text{Hz}$ ), 7.05 (ddd, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$ , $6.9\text{Hz}$ , $1.0\text{Hz}$ ), 7.30 (d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.51 (ddd, 1H, $J = 8.6\text{Hz}$ , $6.9\text{Hz}$ , $1.3\text{Hz}$ ), 7.98 (dd, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$ , $1.3\text{Hz}$ ), 8.72 (dd, 1H, $J = 8.6\text{Hz}$ , $1.0\text{Hz}$ ), 11.03 (brs, 1H).	94
100	285	1.28-1.48 (m, 16H), 1.58-1.81 (m, 4H), 2.02-2.14 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.34 (m, 1H), 6.84 (d, 2H, $J = 9.2\text{Hz}$ ), 6.96 (d, 2H, $J = 9.2\text{Hz}$ ), 6.97 (d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.05 (ddd, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$ , $6.9\text{Hz}$ , $1.0\text{Hz}$ ), 7.30 (d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.51 (ddd, 1H, $J = 8.6\text{Hz}$ , $6.9\text{Hz}$ , $1.7\text{Hz}$ ), 7.98 (dd, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$ , $1.7\text{Hz}$ ), 8.72 (d, 1H, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 11.03 (s, 1H).	47

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm)	収率 (%)
101	272	1.32 (d, 6H, $J = 6.3\text{Hz}$ ), 3.72 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.47 (sep, 1H, $J = 6.3\text{Hz}$ ), 6.84 (d, 2H, $J = 8.9\text{Hz}$ ), 6.96 (d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 6.97 (d, 2H, $J = 8.9\text{Hz}$ ), 7.06 (ddd, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$ , 6.9Hz, 1.0Hz), 7.30 (d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.51 (ddd, 1H, $J = 8.6\text{Hz}$ , 6.9Hz, 1.7Hz), 7.98 (dd, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$ , 1.7Hz), 8.72 (dd, 1H, $J = 8.6\text{Hz}$ , 1.0Hz), 11.03 (s, 1H).	72
102	265	0.96 (t, 6H, $J = 7.6\text{Hz}$ ), 1.67 (dq, 4H, $J = 7.6\text{Hz}$ , 5.9Hz), 3.72 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.03 (quint, 1H, $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.85 (d, 2H, $J = 9.2\text{Hz}$ ), 6.94-6.99 (m, 4H), 7.05 (ddd, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$ , 6.9Hz, 1.0Hz), 7.30 (d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.51 (ddd, 1H, $J = 8.6\text{Hz}$ , 6.9Hz, 1.7Hz), 7.98 (dd, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$ , 1.7Hz), 8.72 (dd, 1H, $J = 8.6\text{Hz}$ , 1.0Hz), 11.03 (s, 1H).	50
103	274	1.5-1.7 (8H, m), 1.77-1.95 (6H, brm), 3.95 (3H, s), 4.38 (1H, m), 6.88 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$ ), 6.98-7.04 (4H, m), 7.11 (1H, t, $J = 7.7\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, td, $J = 7.6\text{Hz}$ , 1.6Hz), 8.00 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, dd, $J = 7.9\text{Hz}$ , 1.7Hz), 8.92 (1H, dd, $J = 8.6\text{Hz}$ , 0.7Hz), 11.98 (1H, br).	82

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm})$	収率 (%)
104	276	1.51-1.74 (8H, brm), 1.76-2.00 (6H, brm), 3.96 (3H, s), 4.40 (1H, quint, $J = 4.0\text{Hz}$ ), 6.91 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$ ), 7.00-7.06 (3H, m), 7.15 (1H, td, $J = 7.6$ and $1.3\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, td, $J = 7.6$ and $1.3\text{Hz}$ ), 8.07-8.12 (2H, m), 8.63 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$ ), 8.86 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$ ), 12.15 (1H, brs).	85
105	281	1.40-1.60 (8H, m), 1.72-1.95 (6H, m), 2.31 (3H, s), 3.71 (2H, s), 3.86 (3H, s), 4.34 (1H, quint, $J = 4.0\text{Hz}$ ), 6.81 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$ ), 6.94-6.98 (4H, m), 7.30 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$ ), 7.34 (1H, m), 7.79 (1H, d, $J = 1.7\text{Hz}$ ), 8.59 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 10.90 (1H, brs).	44
106	259	1.02 (6H, d, $J = 6.6\text{Hz}$ ), 2.07 (1H, quint, $J = 6.6\text{Hz}$ ), 3.69 (2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$ ), 3.72 (2H, s), 3.88 (3H, s), 6.86 (2H, d, $J = 9.2\text{Hz}$ ), 6.95 (2H, d, $J = 7.9\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, td, $J = 7.7$ and $1.0\text{Hz}$ ), 7.29 (2H, t, $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, td, $J = 7.9$ and $1.6\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, dd, $J = 7.9$ and $1.6\text{Hz}$ ), 8.71 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$ ).	46

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm)	収率 (%)
107	284	1.23-1.92 (14H, m), 3.71 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.35 (1H, tt, $J = 3.96, 7.92\text{Hz}$ ), 6.86-6.97 (4H, m), 7.02-7.11 (3H, m), 7.28 (2H, m), 7.51 (1H, ddd, $J = 1.65, 7.26, 8.57\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, dd, $J = 1.65, 7.91\text{Hz}$ ), 8.70 (1H, dd, $J = 0.99, 8.58\text{Hz}$ ), 11.30 (1H, s).	69
108	257	3.72 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.31 (4H, s), 6.90-7.02 (10H, m), 7.06 (1H, ddd, $J = 8.2\text{Hz}, 7.3\text{Hz}$ , and $1.0\text{Hz}$ ), 7.25-7.33 (4H, m), 7.52 (1H, ddd, $J = 8.6\text{Hz}, 7.3\text{Hz}$ and $1.7\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, dd, $J = 8.2\text{Hz}$ and $1.7\text{Hz}$ ), 8.71 (1H, dd, $J = 8.6\text{Hz}$ and $1.0\text{Hz}$ ), 11.04 (1H, brs).	68
109	261	2.52 (1H, ddd, $J = 6.9\text{Hz}, 6.6\text{Hz}$ , and $1.3\text{Hz}$ ), 2.55 (1H, ddd, $J = 6.9\text{Hz}, 6.9\text{Hz}$ , and $1.3\text{Hz}$ ), 3.72 (2H, s), 3.87 (3H, s), 3.99 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$ ), 5.11 (1H, dd, $J = 10.2\text{Hz}$ , and $1.7\text{Hz}$ ), 5.17 (1H, dd, $J = 17.1\text{Hz}$ , and $1.7\text{Hz}$ ), 5.90 (1H, dddd, $J = 17.1\text{Hz}, 10.2\text{Hz}, 6.9\text{Hz}$ , and $6.6\text{Hz}$ ), 6.86 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$ ), 6.95 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, ddd, $J = 8.2\text{Hz}, 7.3\text{Hz}$ , and $1.0\text{Hz}$ ), 7.30 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, ddd, $J = 8.6\text{Hz}, 7.3\text{Hz}$ , and $1.3\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, dd, $J = 8.2\text{Hz}$ , and $1.3\text{Hz}$ ), 8.71 (1H, dd, $J = 8.6\text{Hz}$ , and $1.0\text{Hz}$ ), 11.04 (1H, brs).	52

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm})$	収率 (%)
110	255	0.93 (6H, t, $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.34-1.55 (4H, m), 1.62-1.71 (1H, m), 3.72 (2H, s), 3.82 (2H, d, $J = 5.6\text{Hz}$ ), 3.87 (3H, s), 6.86 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$ ), 6.95 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, ddd, $J = 8.2\text{Hz}$ , $6.9\text{Hz}$ , and $1.0\text{Hz}$ ), 7.30 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, ddd, $J = 8.6\text{Hz}$ , $6.9\text{Hz}$ , and $1.3\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, dd, $J = 8.2\text{Hz}$ , and $1.3\text{Hz}$ ), 8.71 (1H, dd, $J = 8.6\text{Hz}$ , and $1.0\text{Hz}$ ), 11.03 (1H, brs).	41
111	269	0.98 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.45-1.64 (2H, m), 1.71-1.82 (2H, m), 3.72 (2H, s), 3.87 (3H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$ ), 6.85 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$ ), 6.96 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, ddd, $J = 8.2\text{Hz}$ , $6.9\text{Hz}$ , and $1.0\text{Hz}$ ), 7.30 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, ddd, $J = 8.6\text{Hz}$ , $6.9\text{Hz}$ , and $1.7\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, dd, $J = 8.2\text{Hz}$ , and $1.3\text{Hz}$ ), 8.71 (1H, dd, $J = 8.6\text{Hz}$ , and $1.0\text{Hz}$ ), 11.03 (1H, brs).	95

## [実施例 112 - 133]

実施例 98 と同様の方法によって、次表に示す化合物を合成した。各化合物の収率はそれに対応する原料のメチルエステル化合物のモル量に基いて算出した。

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm}) :$	収率 (%)
112	314	3.74 (2H, s), 4.16 (2H, s), 6.93 (2H, d, $J = 8.91\text{Hz}$ ), 6.97 (2H, d, $J = 8.58\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, ddd, $J = 1.32, 7.26, 7.92\text{Hz}$ ), 7.19-7.38 (9H, m), 7.56 (1H, ddd, $J = 1.65, 7.26, 8.58\text{Hz}$ ), 7.94 (1H, dd, $J = 1.65, 7.92\text{Hz}$ ), 8.50 (1H, dd, $J = 0.66, 8.25\text{Hz}$ ), 11.14 (1H, s), 13.55 (1H, br).	78
113	292	1.53-1.85 (m, 6H), 1.86-1.92 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 4.76 (br, 1H), 6.88-6.98 (m, 6H), 7.13 (dd, 1H, $J = 7.9\text{Hz}, 7.6\text{Hz}$ ), 7.32 (d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.57 (ddd, 1H, $J = 8.9\text{Hz}, 7.6\text{Hz}, 1.3\text{Hz}$ ), 7.95 (dd, 1H, $J = 7.9\text{Hz}, 1.3\text{Hz}$ ), 8.50 (d, 1H, $J = 8.9\text{Hz}$ ), 11.16 (s, 1H).	66
114	279	1.50-1.70 (8H, br), 1.70-1.90 (6H, brm), 3.72 (2H, s), 4.41 (1H, m), 6.87-6.98 (6H, m), 7.13 (1H, t, $J = 6.9\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.58 (1H, td, $J = 7.9\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$ ), 7.95 (1H, dd, $J = 7.9\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$ ), 8.50 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 11.10 (1H, brs).	80

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm):	収率 (%)
115	286	1.34-1.72 (m, 22H), 3.72 (s, 2H), 4.37 (br, 1H), 6.91 (d, 2H, $J = 9.2\text{Hz}$ ), 6.92 (d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 6.96 (d, 2H, $J = 9.2\text{Hz}$ ), 7.13 (dd, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$ , $7.3\text{Hz}$ ), 7.33 (d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.57 (ddd, 1H, $J = 8.6\text{Hz}$ , $7.3\text{Hz}$ , $1.7\text{Hz}$ ), 7.95 (dd, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$ , $1.7\text{Hz}$ ), 8.51 (d, 1H, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 11.17 (s, 1H).	68
116	273	1.32 (d, 6H, $J = 6.3\text{Hz}$ ), 3.72 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.47 (sep, 1H, $J = 6.3\text{Hz}$ ), 6.84 (d, 2H, $J = 8.9\text{Hz}$ ), 6.96 (d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 6.97 (d, 2H, $J = 8.9\text{Hz}$ ), 7.06 (ddd, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$ , $6.9\text{Hz}$ , $1.0\text{Hz}$ ), 7.51 (ddd, 1H, $J = 8.6\text{Hz}$ , $6.9\text{Hz}$ , $1.7\text{Hz}$ ), 7.98 (dd, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$ , $1.7\text{Hz}$ ), 8.72 (dd, 1H, $J = 8.6\text{Hz}$ , $1.0\text{Hz}$ ), 11.22 (s, 1H), 13.56 (brs, 1H).	45
117	266	0.90 (d, $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.60 (dq, 4H, $J = 7.3\text{Hz}$ , $5.9\text{Hz}$ ), 3.72 (s, 2H), 4.14 (quint, 1H, $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.91 (d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 6.94 (s, 4H), 7.13 (dd, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$ , $7.6\text{Hz}$ ), 7.32 (d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.57 (dd, 1H, $J = 8.6\text{Hz}$ , $7.9\text{Hz}$ ), 7.95 (d, 1H, $J = 7.6\text{Hz}$ ), 8.50 (d, 1H, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 11.14 (s, 1H).	40
118	275	1.50-1.70 (8H, br), 1.71-2.00 (6H, brm), 4.46 (1H, m), 6.95 (2H, d, $J = 9.2\text{Hz}$ ), 7.05-7.09 (4H, m), 7.20 (1H, t, $J = 7.7\text{Hz}$ ), 7.66 (1H, t, $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.94 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, dd, $J = 7.9\text{Hz}$ , $0.7\text{Hz}$ ), 8.70 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 12.13 (1H, brs).	78



実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) (*) $\text{CDCl}_3$ 中で $^1\text{H-NMR}$ を測定	収率 (%)
119	297	3.92 (s, 2H), 6.98 (d, 2H, $J = 9.23\text{Hz}$ ), 7.11-7.00 (m, 4H), 7.34 (t, 1H, $J = 7.59\text{Hz}$ ), 7.51 (d, 2H, $J = 8.24\text{Hz}$ ), 7.77 (t, 1H, $J = 8.24\text{Hz}$ ), 8.16 (dd, 1H, $J = 1.32, 7.91\text{Hz}$ ), 8.71 (d, 1H, $J = 8.24\text{Hz}$ ), 9.53 (s, 1H), 11.34 (s, 1H), 13.77 (br, 1H).	76
120	295	6.92 (d, 2H, $J = 8.89\text{Hz}$ ), 7.14-7.06 (m, 4H), 7.28 (t, 1H, $J = 7.59\text{Hz}$ ), 7.74 (t, 1H, $J = 8.26\text{Hz}$ ), 8.02 (d, 2H, $J = 8.59\text{Hz}$ ), 8.14 (dd, 1H, $J = 1.32, 7.91\text{Hz}$ ), 8.78 (d, 1H, $J = 8.26\text{Hz}$ ), 9.56 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 13.86 (br, 1H).	78
121	277	(*) 1.4-1.70 (8H, brm), 1.80-2.00 (6H, brm), 4.48 (1H, m), 6.99 (2H, d, $J = 9.2\text{Hz}$ ), 7.11-7.17 (3H, m), 7.23 (1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, t, $J = 8.3\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, dd, $J = 8.9$ and $2.3\text{Hz}$ ), 8.58-8.63 (2H, m), 12.23 (1H, brs).	80
122	318	3.76 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.55 (1H, dd, $J = 7.7$ and $1.8\text{Hz}$ ), 6.64 (1H, t, $J = 2.3\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, dd, $J = 8.3$ and $1.8\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, t, $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.31-7.42 (7H, m), 7.63 (1H, dd, $J = 8.9$ and $2.6\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$ ), 8.53 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$ ), 11.05 (1H, brs), 13.91 (1H, brs).	66

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm)	収率 (%)
123	280	1.40-1.60 (8H, brm), 1.72-1.96 (6H, m), 3.75 (2H, s), 4.31 (1H, quint, $J = 4.0\text{Hz}$ ), 6.78 (2H, d, $J = 9.0\text{Hz}$ ), 6.92 (2H, d, $J = 9.0\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.27 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, dd, $J = 9.2$ and $2.6\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$ ), 8.75 (1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$ ), 10.70 (1H, brs).	80
124	320	3.81 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.64 (1H, dd, $J = 8.0$ and $2.3\text{Hz}$ ), 6.69-6.78 (2H, m), 6.96 (1H, t, $J = 2.3\text{Hz}$ ), 7.11 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, t, $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.37 (5H, s), 7.83 (1H, dd, $J = 8.9$ and $7.7\text{Hz}$ ), 8.59 (1H, dd, $J = 11.9$ and $2.6\text{Hz}$ ), 11.01 (1H, brs).	76
125	322	2.27 (3H, s), 3.79 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.63 (1H, dd, $J = 8.3$ and $2.3\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, dd, $J = 8.3$ and $2.3\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, t, $J = 2.3\text{Hz}$ ), 7.09 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, t, $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.24-7.36 (8H, m) 7.65 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 10.78 (1H, brs).	63
126	282	1.40-1.60 (8H, m), 1.74-1.92 (6H, m), 2.27 (3H, s), 3.74 (2H, s), 4.29 (1H, m), 6.77 (2H, d, $J = 9.2\text{Hz}$ ), 6.92 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$ ), 6.97 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.28 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, dd, $J = 8.6$ and $1.7\text{Hz}$ ), 7.92 (1H, d, $J = 1.7\text{Hz}$ ), 8.63 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 10.67 (1H, brs).	93

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ (ppm) (*) $\text{CDCl}_3$ 中において $^1\text{H-NMR}$ 測定	収率 (%)
127	260	(*) 1.01 (6H, d, $J = 6.6\text{Hz}$ ), 2.05 (1H, quint, $J = 6.6\text{Hz}$ ), 3.64 (2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$ ), 3.76 (2H, s), 6.81 (2H, d, $J = 9.2\text{Hz}$ ), 6.93 (2H, d, $J = 9.2\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.28 (2H, t, $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.59 (1H, td, $J = 7.9\text{Hz}$ and $1.6\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, dd, $J = 8.3$ and $1.6\text{Hz}$ ), 8.76 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$ ), 11.74 (1H, brs).	46
128	324	3.71 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.84 (2H, d, $J = 8.58\text{Hz}$ ), 6.91-7.24 (10H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.58\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, dd, $J = 7.26, 8.25\text{Hz}$ ), 7.94 (1H, dd, $J = 1.32, 7.92\text{Hz}$ ), 8.50 (1H, d, $J = 8.25\text{Hz}$ ), 11.21 (1H, s), 13.55 (1H, br).	68
129	284	1.37-1.80 (14H, m), 3.77 (2H, s), 4.48 (1H, tt, $J = 3.96, 7.92\text{Hz}$ ), 6.88 (2H, d, $J = 8.57\text{Hz}$ ), 7.02 (1H, ddd, $J = 1.65, 6.27, 8.57\text{Hz}$ ), 7.12-7.26 (4H, m), 7.36 (2H, d, $J = 8.25\text{Hz}$ ), 7.64 (1H, ddd, $J = 1.65, 7.26, 8.57\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, dd, $J = 1.65, 7.92\text{Hz}$ ), 8.57 (1H, d, $J = 8.57\text{Hz}$ ), 11.27 (1H, s), 13.66 (1H, br).	63

実施例	化合物	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm)	収率 (%)
130	258	3.72 (2H, s), 4.30 (4H, s), 6.91 (2H, d, J = 8.6Hz), 6.92-7.01 (8H, m), 7.12 (1H, dd, J = 7.9Hz and 7.3Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.3Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.56 (1H, ddd, J = 8.6Hz, 7.3Hz, and 1.7Hz), 7.95 (1H, dd, J = 7.9Hz and 1.7Hz), 8.50 (1H, d, J = 8.6Hz), 11.24 (1H, brs), 13.50-13.60 (1H, br).	37
131	262	2.52 (1H, ddd, J = 6.9Hz, 6.6Hz, and 1.3Hz), 2.55 (1H, ddd, J = 6.9Hz, 6.9Hz, and 1.3Hz), 3.72 (2H, s), 3.87 (3H, s), 3.99 (2H, t, J = 6.9Hz), 5.11 (1H, dd, J = 10.2Hz, and 1.7Hz), 5.17 (1H, dd, J = 17.1Hz, and 1.7Hz), 5.86-5.90 (1H, m), 6.90 (2H, d, J = 8.6Hz), 6.96 (4H, s), 7.13 (1H, dd, J = 7.6Hz, and 7.3Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.6Hz, and 7.6Hz), 7.95 (1H, d, J = 7.3Hz), 8.50 (1H, d, J = 8.6Hz), 11.13 (1H, brs), 13.50-13.60 (1H, br).	100
132	256	0.90 (6H, t, J = 7.3Hz), 1.33-1.50 (4H, m), 1.57-1.66 (1H, m), 3.72 (2H, s), 3.83 (2H, d, J = 5.9Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.6Hz), 6.96 (4H, s), 7.13 (1H, dd, J = 7.6Hz, and 7.3Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.6Hz, and 7.6Hz), 7.95 (1H, d, J = 7.3Hz), 8.50 (1H, d, J = 8.6Hz), 11.13 (1H, brs), 13.50-13.60 (1H, br).	80
133	270	0.98 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.45-1.64 (2H, m), 1.71-1.82 (2H, m), 3.72 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 6.6Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.6Hz), 6.96 (4H, s), 7.13 (1H, dd, J = 7.6Hz, and 7.3Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.6Hz, and 7.6Hz), 7.95 (1H, d, J = 7.3Hz), 8.50 (1H, d, J = 8.6Hz), 11.13 (1H, brs), 13.50-13.60 (1H, br).	100

## 〔実施例 1 3 4〕

マウス腫瘍細胞 L 9 2 9 を用いた細胞毒性の測定

〔方法〕 腫瘍細胞に対する細胞毒性作用はニュートラルレッドアッセイ法  
(ジャーナル・オブ・ティッシュ・カルチャー・メソドロジー、9巻、7ペ  
5 ージ(1984)、トキシコロジー・レターズ、24巻、119ページ(1  
985)に記載の方法)によった。すなわち、L 9 2 9 細胞( $5 \times 10^4$ 個  
/mL、10% FCS/RPM1)を96穴のELISAプレートに各10  
0  $\mu$ Lずつ加えたもの1夜間培養した後、各測定濃度の被試験化合物をDM  
SO溶液に溶かして加えた。さらに3日間培養を続けた後、2.0  $\mu$ Lのニ  
10 ュートラルレッドを終濃度0.01%になるように加えた。37℃で一時間  
インキュベートした後、細胞培養上清を取り除き、さらに200  $\mu$ LのPB  
Sで2度洗浄し、過剰のニュートラルレッドを除去した。その後、50%エ  
タノール-1%酢酸水 100  $\mu$ Lを加え、細胞に取り込まれた色素を抽出  
し、色素量を490 nmの吸光度を測定することによって求めた。薬物を添  
15 加していない場合を100%として、細胞毒性をそれぞれの被試験化合物濃  
度で求めた。それぞれの試験化合物に対して、化合物濃度と各濃度での細胞  
毒性をプロットすることにより、50%細胞毒性を示す試験化合物の濃度(  
LD<sub>50</sub>値)を求めた。なお、これらの測定は同一条件での測定を2組ずつ  
行い、平均値より求めた。結果を次表に示した。

化合物番号	L D <sub>50</sub> (μ M)
4	> 5
2 2	> 5
2 9	> 5
3 7	> 5
5 9	1. 6
6 6	> 5
1 1 5	> 5
1 2 9	> 5
1 3 0	0. 1 6
1 3 7	0. 2 9
1 4 5	0. 3 0
1 5 3	0. 0 4 2
1 5 4	> 5
1 6 0	0. 3 1
1 6 8	0. 2 2
1 7 6	0. 4 0
1 7 9	0. 1 7 0
1 8 5	0. 6 5
1 9 7	3. 0
1 9 8	0. 0 5 2
2 0 0	0. 4 6
2 0 6	0. 0 3 9
2 1 1	0. 0 6 0
2 1 2	0. 0 7 8

化合物番号	LD <sub>50</sub> (μM)
2 2 4	0. 3 4
2 3 4	0. 2 9
2 3 7	3. 0
2 4 3	1. 2
2 5 0	2. 5
2 5 1	0. 3 4 0
2 5 4	0. 4 4
2 5 6	0. 0 4 8
2 5 8	0. 7 5
2 6 0	0. 2 1 0
2 6 2	0. 6 4
2 6 6	0. 2 5
2 7 0	0. 3 0
2 7 9	0. 0 8 0
2 8 6	0. 1 5
2 8 8	0. 2 0
2 9 2	0. 1 7
2 9 3	1. 6
2 9 6	> 5
3 1 4	0. 2 5
3 1 6	0. 6 0
3 3 0	7. 5
3 3 1	1 0
3 3 2	0. 1 9

## 〔実施例 135〕

ヒト培養癌細胞に対する制癌作用

〔方法〕 ヒト培養癌細胞（39種類）を96ウェルプレートにまきこみ、翌日被検物質溶液（濃度 $10^{-4}$ Mから $10^{-8}$ Mまで10倍希釈の5段階濃度）を添加して2日間培養した。各プレートの細胞増殖数をスルホローダミンBによる比色定量で測定した。コントロール（被検物質非添加）に比べ、細胞増殖を50%抑制した濃度（GI<sub>50</sub>値）を算出すると同時に、被検物質を添加する直前の細胞数を基準にして、次の値（濃度）を算出した。

10 TGI：基準の細胞数にまで増殖を抑制する濃度（見かけ上細胞数の増減がない）

LC<sub>50</sub>：基準の細胞数の50%にまで細胞数を減少させる濃度（殺細胞作用）

被検物質206の化合物について39種類のうち、代表的な9種類の癌細胞種に対する増殖抑制結果を次表にまとめた。

15

化合物 番号	癌細胞種	GI <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	TGI ( $\mu$ M)	LC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
206	HBC-4	0.51	27	>100
	SF-539	0.36	20	51
	HCT-15	0.066	17	58
	NCI-H460	0.092	12	53
	LOX-IMVI	0.27	6.3	44
	OVCAR-8	0.92	29	89
	RXF-631L	0.27	16	51
	MKN-74	0.38	22	>100
	PC-3	14	30	62

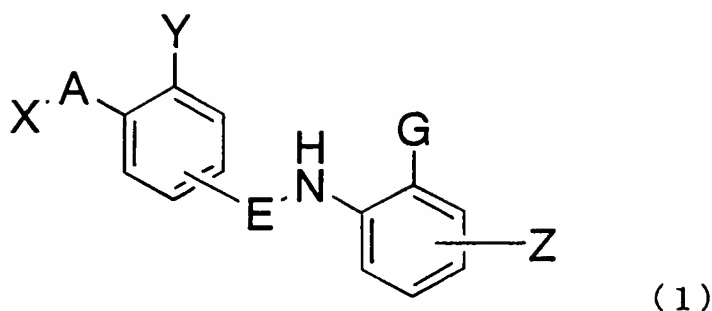
20 産業上の利用可能性

本発明の癌治療剤は、増殖性の高い細胞種に対して細胞毒性作用があり、ヒト癌細胞に対しても強い増殖抑制作用ないし細胞毒性作用がある。したがって、本発明の治療剤は癌の治療剤として用いることができる。

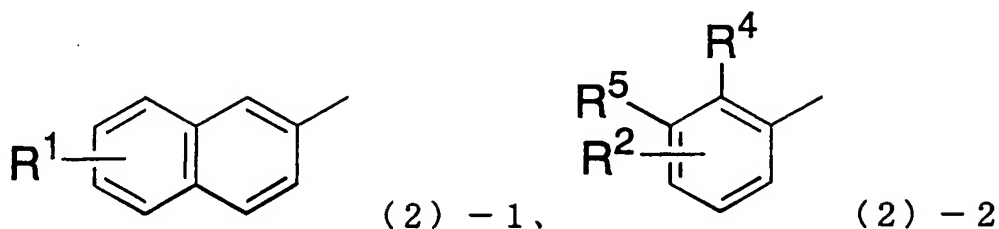


## 請 求 の 範 囲

## 1. 下記式 (1)



{上記式 (1) において、Xは下記式 (2) - 1 または式 (2) - 2 より選ばれる基を表し、



(上記式 (2) - 1 もしくは式 (2) - 2 において、 $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ独立に、水素原子、水酸基、トリハロメチル基、 $C_1-C_{12}$  の鎖状もしくは環状の炭化水素基とオキシ基もしくはチオ基からなるアルコキシ基もしくはアルキルチオ基、アリール基部分がハロゲン原子、メチル基、もしくはメチルオキシ基の 1 個以上により置換されていてもよい  $C_7-C_{11}$  のアラルキルオキシ基、または 1 個以上のフェニル基で置換されていてもよい  $C_3-C_{10}$  のアルケニルオキシ基を表す。 $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1-C_4$  のアルキル基、または  $C_1-C_4$  のアルコキシ基を表す。)

Aは結合； $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、または $-CH(OR$

6) - (ここで、 $R^6$ は水素原子または $C_1-C_4$ のアルキル基を表す。) を表し、

Yは水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、ニトリル基、アミノ基、 $-COOR^7$ 、 $-NHCO R^8$ 、 $-NH SO_2 R^9$  (ここで、 $R^7$ は水素原子または $C_1-C_4$ のアルキル基を表し、 $R^8$ および $R^9$ はそれぞれ独立に、 $C_1-C_4$ のアルキル基を表す。) を表し、

Eは結合； $-C(=O)-$ 、 $-CR^{10}R^{11}C(=O)-$  (ここで、 $R^{10}$ および $R^{11}$ はそれぞれ独立に、水素原子またはフッ素原子を表す。)、 $-CH_2CH_2C(=O)-$ 、または $-CH=CHC(=O)-$ を表し、

10 Gは水素原子、水酸基、 $-SO_2NH_2$ 、 $-COOR^3$  (ここで、 $R^3$ は水素原子または $C_1-C_4$ のアルキル基を表す。)、 $-CN$ 、またはテトラゾール-5-イル基を表し、

Zは水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、またはメチル基を表す。}

15 で表されるアントラニル酸誘導体またはその医薬上許容される塩を有効成分として含有する癌治療剤。

2. 上記式(1)において、Gが $-COOR^3$  (ここで、 $R^3$ は水素原子または $C_1-C_4$ のアルキル基を表す。) またはテトラゾール-5-イル基である請求項1に記載の癌治療剤。

20

3. 上記式(2)-1において、 $R^1$ がナフタレン環上、A基(2位)に対して6位に位置している請求項1または請求項2に記載の癌治療剤。

4. 上記式(2)-2において、 $R^2$ がベンゼン環上、A基に対して4位  
25 に位置している請求項1または請求項2に記載の癌治療剤。

5. 上記式(2)-2において、 $R^4$ および $R^5$ がいずれも水素原子である請求項1から請求項4のいずれかに記載の癌治療剤。

6. 上記式 (2) - 1 または (2) - 2 において、 $R^1$  または  $R^2$  が水素原子、水酸基、 $C_1 - C_{12}$  の鎖状もしくは環状の炭化水素基とオキシ基からなるアルコキシ基、1 個以上のフェニル基で置換されていてもよい  $C_3 - C_{10}$  アルケニルオキシ基、ベンジルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基、またはナフチルメチルオキシ基である請求項 1 から請求項 5 のいずれかに記載の癌治療剤。

7. 上記式 (1) において、A が  $-O-$  または  $-S-$  である請求項 1 から請求項 6 のいずれかに記載の癌治療剤。

10

8. 上記式 (1) において、E が  $-C(=O)-$  または  $-CH_2C(=O)-$  である請求項 1 から請求項 7 のいずれかに記載の癌治療剤。

9. 上記式 (1) において、結合 A と結合 E が、Y 基の置換したベンゼン環においてパラ位に位置している請求項 1 から請求項 8 のいずれかに記載の癌治療剤。

10. 上記式 (1) において、Y が水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、またはニトリル基である請求項 1 から請求項 9 のいずれかに記載の癌治療剤

20 .

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01090

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/196, 31/215, A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/196, 31/215, A61P35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN) , MEDLINE (STN) , EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 00/05198, A1 (TEIJIN LIMITED), 03 February, 2000 (03.02.00), (no family) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.132:151571	1-10
A	WO, 95/32943, A1 (TEIJIN LIMITED), 07 December, 1995 (07.12.95) & EP, 763523, A1 & US, 5945450, A & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.124:232073	1-10
A	WO, 97/19910, A1 (TEIJIN LIMITED), 05 June, 1997 (05.06.97) & EP, 806412, A1 & US, 5808144, A & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.127:81253	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
03 April, 2001 (03.04.01)

Date of mailing of the international search report  
17 April, 2001 (17.04.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/196, 31/215, A61P35/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/196, 31/215, A61P35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 00/05198, A1 (TEIJIN LIMITED) 3. 2月. 2000 (03. 02. 00), (no family) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 132:151571	1-10
A	WO, 95/32943, A1 (TEIJIN LIMITED) 07. 12月. 1995 (07. 12. 95) & EP, 763523, A1 & US, 5945450, A & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 124:232073	1-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 04. 01

国際調査報告の発送日

17.04.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

4 C

9 4 5 5

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 97/19910, A1 (TEIJIN LIMITED) 5. 6月. 1997 (05. 06. 97) & EP, 806412, A1 & US, 5808144, A & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 127:81253	1-10

Translation

# PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference T-426	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP01/01090	International filing date (day/month/year) 15 February 2001 (15.02.01)	Priority date (day/month/year) 15 February 2000 (15.02.00)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K.31/196, 31/215, A61P 35/00		
Applicant TEIJIN LIMITED		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>

Date of submission of the demand 17 August 2001 (17.08.01)	Date of completion of this report 16 January 2002 (16.01.2002)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

## 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-10	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

## Documents cited in the ISR

Document 1: WO, 00-5198, A1 (Teijin Ltd.), 3 February, 2000 (03.02.00)

Document 2: WO, 95-32943, A1 (Teijin Ltd.), 7 December, 1995 (07.12.95)

Document 3: WO, 97-19910, A1 (Teijin Ltd.), 5 June, 1997 (05.06.97)

In the specification of the present application, the applicant merely refers, for example, to documents 2 and 3 corresponding to the prior art of the same applicant, and based on the descriptions of the documents, the applicant describes that though it is known that a group of compounds having both an aryl structure and an anthranlyic acid structure has antiallergic activity and IgE antibody production inhibitory action, it is not known that they have cytotoxic action and carcinostatic activity. However, document 1 submitted for a patent application filed by the same applicant after the publication of documents 2 and 3 refers, for example, to documents 2 and 3 corresponding to the prior art, as in the specification of the present application and describes that a group of compounds having both said aryl structure and anthranlyic acid structure (1) has cytotoxic activity in addition to IgE antibody production inhibitory action, and (2) is useful as a cancer remedy.

Therefore, in view of the description of document 1, it is considered to be obvious to a person skilled in the art, to use a compound having both an aryl structure and an anthranlyic acid structure as an active ingredient of a cancer remedy.

Furthermore, (1) regarding the aryl structure and the anthranlyic acid structure as the major structures necessary for exhibiting anticancer activity and (2) changing some substituent groups of them, considering the prior art described, for example, in documents 2 and 3, are a mere matter of design variation, and cannot be considered to give a special effect.

So, the subject matters of claims 1-10 of the present application do not appear to involve an inventive step.

The subject matters of claims 1-10 of the present application appear to be industrially applicable.